

Una maschera copri bocca-naso è priva di effetti collaterali indesiderati e di possibili pericoli nell'uso quotidiano?

Kai Kisielinski, Paul Giboni, Andreas Prescher, Bernd Klosterhalfen, David Graessel, Stefan Funken, Oliver Kempfski e Oliver Hirsch

Int. J. Environ. Res. Public Health 2021,18 (8), 4344; <https://doi.org/10.3390/ijerph18084344>

Tradotto dal testo in lingua tedesca da Marcello Micheli

Sommario

Gli obblighi introdotti in molti Paesi di indossare una protezione bocca-naso nei luoghi pubblici al fine del contenimento della SARS-CoV-2 sono diventati quotidianità nel 2020. Finora non è stato ampiamente studiato fino a che punto le maschere possono avere individuali effetti nocivi per salute.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di trovare, testare, valutare e compilare gli effetti collaterali avversi scientificamente provati dell'uso delle maschere copri bocca-naso. Per una valutazione quantitativa sono stati trovati 44 studi, per lo più sperimentali; per una valutazione di contenuto 65 pubblicazioni. La letteratura ha evidenziato rilevanti effetti avversi delle maschere in numerosi rami di competenza. Abbiamo denominato le menomazioni psicologiche e fisiche, e i sintomi descritti in abbinamento, stante la loro con-cordante e ricorrente descrizione in studi dei diversi rami, come **Sindrome da Esaurimento Indotto da Maschera (MIES)**. Abbiamo obiettivato nella valutazione dello studio i cambiamenti evidenziati nella fisiologia respiratoria nei portatori di maschere con una correlazione significativa del calo di O₂ & esaurimento ($p < 0.05$), così come una infittita, congiunta comparsa di compromissione respiratoria & calo di O₂ (67%), maschera N95 & aumento di CO₂ (82%), maschera N95 & calo di O₂ (72%), maschera N95 & mal di testa (60%), compromissione respiratoria & aumento di temperatura (88%), ma anche aumento di temperatura & umidità (100%) sotto le maschere. L'uso prolungato della maschera da parte della popolazione in generale potrebbe portare a effetti e conseguenze rilevanti in molti campi medici.

Parole chiave

personal protective equipment; masks; N95 face mask; surgical mask; risk, adverse effects; long term adverse effects; contraindications; health risk assessment; hypercapnia; hypoxia; headache; dyspnea; physical exertion; MIES-Syndrom.

1. Introduzione

All'inizio della diffusione del **nuovo agente patogeno SARS-CoV-2**, è stato necessario prendere decisioni di vasta portata, anche senza dati scientifici espliciti disponibili. In ogni caso, inizialmente si supponeva che le misure di emergenza pandemica sarebbero state limitate nel tempo, per prevenire efficacemente e rapidamente la minaccia acuta di sovraccarico del sistema sanitario pubblico.

In questo contesto, nell'aprile 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha raccomandato le **maschere facciali** solo per gli individui sintomatici e malati e per gli operatori sanitari, e non il loro uso per la massa.

Nel giugno 2020, l'OMS ha cambiato questa raccomandazione, quando ha sostenuto l'uso generale di maschere facciali per esempio in luoghi pubblici affollati [1,2], anche se uno studio di meta-analisi (livello di evidenza Ia) commissionato dall'OMS non ha potuto determinare un chiaro vantaggio scientificamente tangibile di moderata o forte evidenza per le maschere di tutti i tipi (maschere in tessuto, chirurgiche e N95) [3]. Mentre la distanza di almeno un metro ha mostrato un'evidenza moderata per quanto riguarda la diffusione della SARS-CoV-2, per le sole maschere è stata trovata solamente una debole evidenza nell'uso quotidiano (ambiente non medico) [3]. Un'altra meta-analisi condotta nello stesso anno ha confermato la debole evidenza scientifica per tutti i tipi di maschere [4].

Di conseguenza, per la popolazione in generale l'OMS non ha raccomandato un uso generico o acritico delle maschere, e ha ampliato la loro lista di rischi e pericoli in soli due mesi. Mentre la linea guida di aprile 2020 si riferiva ai pericoli di autocontaminazione, possibili problemi respiratori e falso senso di sicurezza, la linea guida di giugno 2020 ha trovato anche potenziali effetti avversi come mal di testa, sviluppo di lesioni della pelle del viso, dermatite irritante, acne, o un elevato rischio di contaminazione negli spazi pubblici a causa dello smaltimento improprio delle maschere [1,2].

Tuttavia, sotto la pressione del crescente numero assoluto di test positivi alla SARS-CoV-2, molte autorità hanno ulteriormente esteso i tempi e le situazioni di utilizzo della maschera, con la motivazione del desiderio di limitare la diffusione del virus [5]. Questo approccio è stato sostenuto dai media popolari, da numerose istituzioni e dalla maggioranza della popolazione.

Allo stesso tempo, ci sono state sollecitazioni per una visione più differenziata tra la classe medica e tra gli scienziati che, come utenti e osservatori dei dispositivi medici, sono organi di controllo indispensabili [6-8]. Mentre c'era una discussione scientifica controversa in tutto il mondo sui benefici e i rischi delle coperture bocca-naso nello spazio pubblico, esse sono diventate contemporaneamente il nuovo aspetto sociale nella vita quotidiana in molti Paesi.

Anche se sembra esserci un consenso tra i responsabili delle decisioni che hanno introdotto le **maschere obbligatorie** sul fatto che le esenzioni mediche sono giustificate, è in definitiva responsabilità dei singoli medici di valutare quando raccomandarne l'esenzione. I medici sono in conflitto d'interessi in questo senso. Da un lato, i medici hanno un ruolo di primo piano nel sostenere le autorità nella lotta contro una pandemia. Dall'altro, secondo l'etica medica, i medici devono proteggere gli interessi, il benessere e i

diritti dei loro pazienti nei confronti di terzi con la cura necessaria e in conformità con lo stato rico-nosciuto della conoscenza medica [9-11].

Un'attenta **analisi-rischi-benefici** sta diventando sempre più rilevante per i pazienti e i loro medici, anche per quanto riguarda i potenziali **effetti a lungo termine delle maschere**. La mancanza di conoscenza della legittimità legale da un lato, e dei fatti medico-scientifici dall'altro, è motivo di incertezza tra i colleghi clinicamente attivi.

Questo documento mira a fornire un primo, rapido resoconto scientifico dei rischi per un uso generalizzato delle maschere, concentrandosi sulle loro possibili conseguenze mediche avverse, in particolare in determinati gruppi diagnostici, pazienti e utenti.

2. Materiali e metodi

L'obiettivo era quello di cercare documentati **effetti indesiderati e rischi dei diversi tipi di maschere copri bocca-naso**. Oltre alle maschere di tessuto (maschere comunitarie), sono state considerate le maschere del tipo maschera chirurgica e le maschere FFP2 (Filtering Face Piece 2) del tipo N95 o KN95.

Il nostro approccio di limitare l'attenzione agli effetti negativi a prima vista sembra sorprendente. Tuttavia, ci aspettiamo che questo ci fornisca maggiori informazioni. La nostra metodologia corrisponde alla strategia di Villalonga-Olives e Kawachi, che hanno anche condotto una revisione esclusivamente sugli effetti negativi [12].

Per la valutazione della letteratura, abbiamo definito come **rischio della protezione bocca-naso** la descrizione di sintomi o di effetti negativi delle maschere. Soddisfano questo criterio anche le recensioni e le presentazioni di esperti da cui non erano estraibili alcuni valori misurabili, ma che rappresentavano chiaramente la situazione della ricerca.

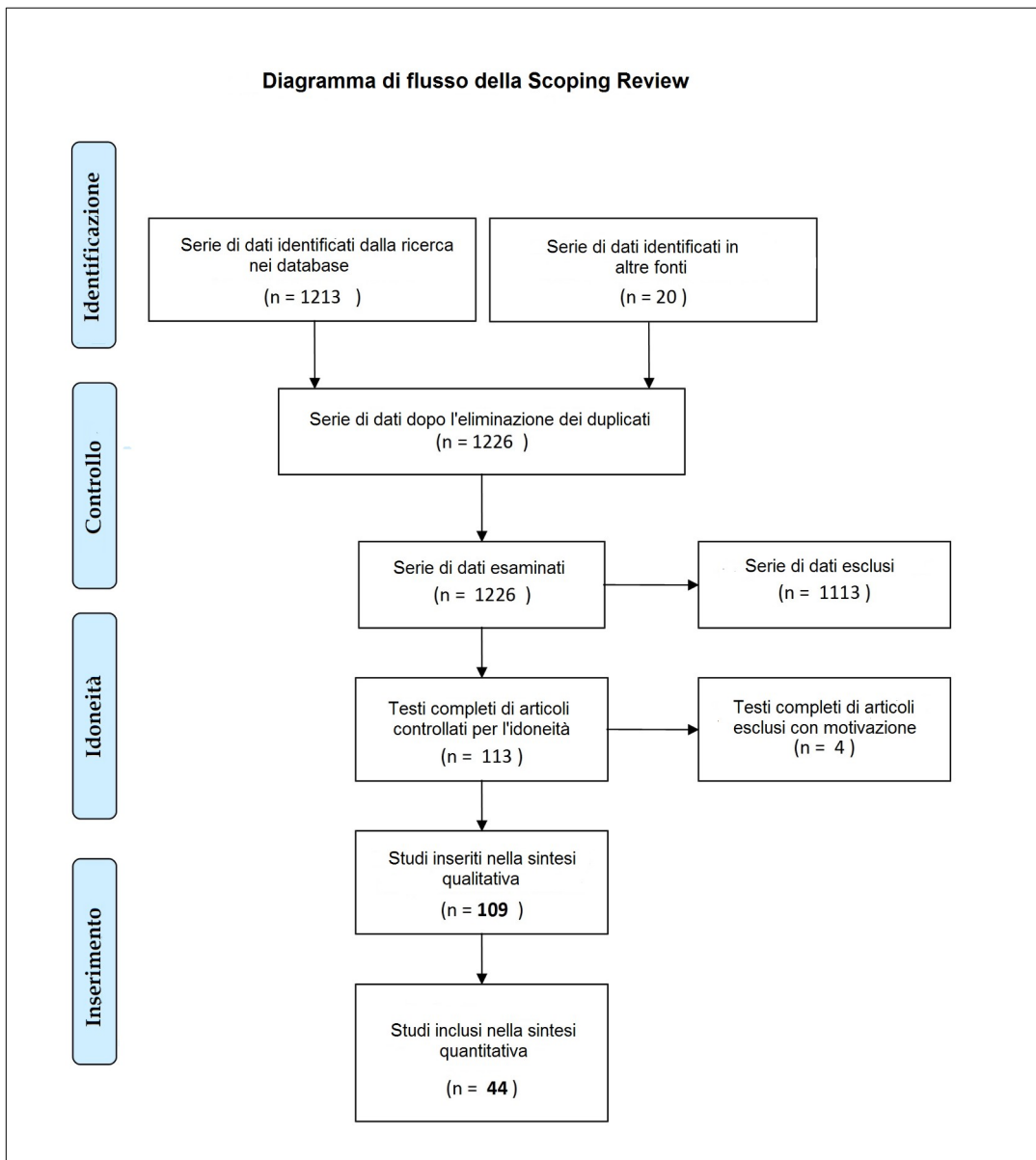
Inoltre, abbiamo definito un quantificabile **effetto negativo delle maschere** come la descrizione di un cambiamento misurato e statisticamente significativo di un parametro fisiologico verso una direzione patologica ($p < 0,05$), o una registrazione di sintomi statisticamente significativa ($p < 0,05$), rispettivamente la comparsa di sintomi in almeno il 50 % degli esaminati in un campione ($n \geq 50$ %).

Fino al 31.10.2020 compreso, abbiamo condotto una **ricerca su database in PubMed / MEDLINE** di studi scientifici e pubblicazioni sugli effetti avversi e i rischi delle maschere di copertura bocca-naso di diversi tipi secondo i criteri di cui sopra (vedi Figura 1: diagramma di flusso della revisione).

I termini di ricerca erano "**maschere facciali**", "**maschere chirurgiche**" e "**N95**" in combinazione con i termini "**rischio**" ed "**effetti avversi**" così come "**effetti collaterali**".

I criteri di selezione dei documenti erano basati sulla nostra definizione di rischio e di effetto avverso delle maschere. Sono state considerate principalmente pubblicazioni in lingua inglese e tedesca con livelli di evidenza da I a III, secondo le raccomandazioni dell'AHQR (Agency for Healthcare Research and Quality), non più vecchie di 20 anni al momento della revisione. Sono state escluse dalla valutazione anche le prove di livello IV, come i case report e le lettere irrilevanti all'editore che riflettono esclusivamente opinioni senza prove scientifiche.

Figura 1: Metodologia della nostra revisione



Dopo aver escluso 1113 articoli che erano non pertinenti alla formulazione della domanda, sono state trovate un totale di **109 pubblicazioni rilevanti per la valutazione** nel contesto della nostra revisione della Scoping Review (Figura 1: Diagramma di flusso).

Nel contesto della valutazione del contenuto riguardo ai potenziali rischi e pericoli associati all'uso delle maschere sono state prese in considerazione in totale 65 pubblicazioni rilevanti sul tema delle maschere. Queste includevano 14 revisioni e 2 meta-analisi dalla ricerca primaria. Per la valutazione quantitativa, sono stati ammessi 44 rapporti di effetti avversi dagli anni 2004 al 2020. 31 di questi studi erano sperimentali (70%) e 13 studi erano studi di raccolta dati nel senso di semplici studi osservazionali, soprattutto in campo dermatologico (30%). I parametri di studio osservati e i risultati significativi di

queste 44 pubblicazioni ($p < 0,05$ o $n \geq 50\%$) sono stati raccolti in una tabella complessiva (Figura 2).

Sulla base di questi dati, è stata eseguita un'analisi di correlazione degli effetti-maschera osservati, compreso un calcolo di correlazione dei sintomi registrati e dei cambiamenti fisiologici (per variabili dicotomiche a scala nominale secondo Fisher usando R, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, versione 4.0.2). Inoltre sono state consultate, in relazione agli effetti delle mascherine che abbiamo trovato, altre 64 pubblicazioni con una gamma di argomenti consecutivi. Queste includono dichiarazioni, linee guida e principi legali. Al fine di ampliare la quantità di dati per la discussione, abbiamo proceduto secondo il "principio della palla di neve", individuando le citazioni di articoli selezionati nelle bibliografie e includendole dove appropriato.

Dal momento che i risultati dei contenuti presentati per la discussione erano legati alla materia in misura inaspettata, abbiamo deciso di conseguenza di dividere i risultati secondo i settori della medicina. Naturalmente, ci sono sovrapposizioni tra i rispettivi campi, che segnaliamo in dettaglio.

Figura 2. Panoramica che comprende tutti i 44 studi considerati con effetti negativi quantificati e significativi delle maschere (punti neri e rettangoli neri). Non tutti gli studi hanno evidenziato i parametri completi, in quanto spesso in primo piano stavano le domande mirate o relative al soggetto. I campi grigi corrispondono ai dati mancanti negli studi primari, i campi bianchi rappresentano gli effetti misurati. Abbiamo trovato parametri chimici, fisici e fisiologici e reclami che si verificano in combinazione. Tutti i deficit neurologici qualitativi esaminati nella letteratura scientifica sono riassunti nella tabella dal sintomo Stordimento.

Significative modificazioni indicizzate alla maschera misurate in studi scientifici 2004-2020: ● = p<0.05 ■ = n≥50 %	Maschera in tessuto	Maschera chirurgica	Maschera N95 (FFP2)	O2 ↓	CO2 ↑	Umidità ↑	Temperatura ↑	Resistenza respiratoria ↑	Frequenza respiratoria ↑	Pressione sanguigna ↑	Vasodilatazione cerebrale	Frequenza cardiaca ↑	Compromissione respiratoria	Esaurimento	Stordimento	Vertigini	Emicrania	Conseguenze psicovegetative	Diminuzione dell'empatia	Prurito	Irritazione della cute	Acne	Rinite	Disturbo vocale	Falso senso di sicurezza	Contaminazione batterica	Contaminazione fungina	Contaminazione virale	
	Beder 2008		X		●								●																
Bharatendu 2020			X	●								●						●											
Butz 2005		X		●																									
Chughtai 2019		X																										●	
Epstein 2020		X	X	●																									
Fikenzler 2020		X	X	●		●	●	●					●	●							●								
Foo 2006			X																	■	■	■							
Georgi 2020	X	X	X	●	●				●				●	●															
Goh 2019			X	■																									
Heider 2020		X	X																						●				
Hua 2020		X	X			●															■	●							
Jacobs 2009		X																											
Jagim 2018	X			●									●	●															
Kao 2004			X	●					●				●	●															
Klimek 2020																								●					
Kyung 2020			X	●	●				●			●	●																
Lan 2020			X																		■	●							
Lee 2011			X						●																				
Li 2005		X	X			●	●	●	●			●	●	●							●								
Lim 2006			X																										
Liu 2020	X	X	X	●		●	●					●	●	●	●	●						●							
Luckman 2020	X	X	X																						●				
Luksamijarulkul 2014			X																							●	●		
Matusiak 2020	X	X	X			●	●						●								●	●		●					
Mo 2020		X		●					●				●																
Monalisa 2017		X																								●	●		
Ong 2020			X																										
Person 2018		X											●																
Pifarre 2020		X	X	●	●																								
Porcari 2016	X			●									●																
Prousa 2020	X	X	X																										
Ramirez 2020		X	X																										
Rebmann 2013		X	X	●	●							●	●	●	●														
Roberge 2012		X		●	●	●		●				●	●																
Roberge 2014			X	●		●																							
Rosner 2020		X	X																			■	■	■					
Scarano 2020		X	X		●	●							●																
Shenal 2012	X	X	X										●	●															
Smart 2020		X	X			●							●																
Szepietkowski 2020	X	X	X																								●		
Techasatian 2020	X	X	X																								■		
Tong 2015			X	●	●																								
Wong 2013		X																											
Zhiqing 2018		X																										●	

3. Risultati

Per una valutazione puramente basata sul contenuto si è qualificato un totale di 65 articoli scientifici sulle maschere. Questi includevano 14 recensioni e due meta-analisi.

Dei 44 studi matematicamente valutabili e fondamentali con significativi effetti negativi delle maschere ($p < 0,05$ o $n \geq 50\%$), 22 erano stati pubblicati nel 2020 (50%), e 22 pubblicazioni scientifiche erano antecedenti la pandemia COVID-19. Di queste 44 pubblicazioni con quantificati, significanti effetti negativi, 31 (70%) erano di natura sperimentale, i rimanenti 13 erano studi osservazionali (30%). La maggior parte di queste pubblicazioni erano in lingua inglese (98%). 30 pubblicazioni si riferivano a maschere chirurgiche (68%), 30 pubblicazioni riguardavano maschere N95 (68%) e solo 10 studi riguardavano maschere in tessuto (23%).

Nonostante le differenze tra gli studi primari, siamo stati in grado di dimostrare una correlazione statisticamente significativa nell'analisi quantitativa tra gli effetti collaterali negativi di riduzione dell'ossigeno nel sangue e affaticamento, nei portatori di maschere, con $p = 0,0454$.

Inoltre, abbiamo trovato una co-occorrenza matematicamente raggruppata degli effetti delle maschere che sono stati confermati statisticamente in modo significativo negli studi primari ($p < 0,05$ e $n \geq 50\%$), come mostrato nella Figura 2.

Durante l'utilizzo delle maschere abbiamo accertato un aumento di anidride carbonica in combinazione con la maschera N95 in 9 degli 11 attinenti studi scientifici (82%). Abbiamo trovato un risultato simile per la diminuzione della saturazione di ossigeno e la compromissione respiratoria, con evidenze sincrone, in 6 dei 9 corrispondenti studi relativi alle maschere (67%). Le maschere N95 sono state associate al mal di testa in 6 dei 10 relativi studi, il 60%. Per la privazione di ossigeno con maschere N95, abbiamo trovato un'insorgenza congiunta in 8 degli 11 studi primari (72%).

L'aumento di temperatura sotto le maschere è stato associato all'esaurimento nel 50% dei casi (3 dei 6 documenti primari con comparsa congiunta delle alterazioni misurate).

Abbiamo trovato una presenza congiunta del parametro fisico di aumento della temperatura sotto la maschera e del sintomo di compromissione respiratoria in 7 degli 8 studi interessati (88%). Una insorgenza combinata dei parametri fisici di aumento di temperatura e di umidità sotto la maschera è stata trovata addirittura al 100% in 6 dei 6 studi con misurazioni significative di questi parametri (Figura 2).

L'analisi della letteratura evidenzia rilevanti, indesiderati fenomeni avversi medici, in organi e nel sistema organico, associati alle maschere, nel settore della medicina interna (almeno 11 pubblicazioni, sezione 3.2). La lista comprende anche la neurologia (7 pubblicazioni, sezione 3.3), la psicologia (più di 10 pubblicazioni, sezione 3.4), la psichiatria (3 pubblicazioni, sezione 3.5), la ginecologia (3 pubblicazioni, sezione 3.6), la dermatologia (almeno 10 pubblicazioni, sezione 3.7), l'otorinolaringoiatria (4 pubblicazioni, sezione 3.8), l'odontoiatria (1 pubblicazione, sezione 3.8), la medicina dello sport (4 pubblicazioni, sezione 3.9), la sociologia (più di 5 pubblicazioni, sezione 3.10), la medicina del lavoro (più di 14 pubblicazioni, sezione 3.11), la microbiologia (almeno 4 pubblicazioni, sezione 3.12), l'epidemiologia (più di 16 pubblicazioni, sezione 3.13) e la pediatria (4 pubbli-

cazioni, sezione 3.14) nonché la medicina ambientale (4 pubblicazioni, sezione 3.15). Prima presentiamo gli effetti fisiologici generali come base per tutte le specialità. Segue una descrizione dei risultati delle diverse discipline mediche con la pediatria nell'ultima sezione.

3.1. Effetti fisiologici e fisiopatologici generali per chi indossa la maschera

Già nel 2005, è stato dimostrato in una dissertazione sperimentale (studio crossover randomizzato) che indossare maschere chirurgiche in personale medico sano (15 soggetti, 18-40 anni) porta dopo 30 minuti a effetti fisici misurabili con valori transcutanei aumentati di $P_{tc}CO_2$ [13]. Qui è stato discusso il ruolo del volume dello spazio morto e della ritenzione di CO_2 come causa del cambiamento significativo ($p < 0,05$) dei gas sanguigni, ancora nei limiti, verso l'ipercapnia. Le maschere espandono lo spazio morto naturale (naso, gola, trachea, bronchi) all'esterno, oltre la bocca e il naso.

Uno sperimentale **aumento del volume dello spazio morto** durante la respirazione aumenta la **ritenzione di anidride carbonica (CO_2)**, e di conseguenza la pressione parziale dell'anidride carbonica pCO_2 nel sangue a riposo e sotto sforzo ($p < 0,05$) [14].

Oltre all'**aumento della re-inspirazione di anidride carbonica (CO_2)** dovuta allo spazio morto, gli scienziati però discutono nei loro lavori anche sull'influenza dell'aumento della **resistenza respiratoria quando si usa una maschera** [15-17].

Secondo i dati scientifici, i portatori di maschere nel complesso mostrano una sorprendente frequenza di cambiamenti fisiologici tipici, misurabili, associati alle maschere.

Da una recente determinazione del contenuto di gas - ossigeno (misurato in O_2 %) e anidride carbonica (misurata in CO_2 ppm) - nell'aria sotto la protezione bocca-naso in 8 persone di prova, nell'ambito di uno studio di intervento è emersa, già a riposo, con le maschere una disponibilità di ossigeno più bassa che senza maschere. Per le rilevazioni è stato utilizzato un analizzatore di gas Multi-Rae (RaeSystems®) (Sunnyvale, California CA, Stati Uniti). Al momento dello studio, il dispositivo era il più avanzato analizzatore di gas portatile multivariante in tempo reale, utilizzato anche nella medicina di soccorso e nelle emergenze operative. La concentrazione assoluta di ossigeno (O_2 -Vol%) nell'aria sotto le maschere era significativamente diminuita costantemente al 18,3% rispetto al 20,9% della concentrazione dell'aria ambiente (assoluto -12,4 Vol% O_2 statisticamente significativo con $p < 0,001$). Allo stesso tempo, la concentrazione di anidride carbonica (CO_2 -Vol%) sotto le maschere - un valore critico per la salute - era aumentata di un fattore 30 rispetto alla normale aria della stanza (14162 ppm con maschera rispetto a 464 ppm senza maschera, statisticamente significante con $p < 0,001$) [18].

Questi fenomeni sono responsabili di uno statisticamente significativo **aumento dei livelli ematici di anidride carbonica (CO_2) nei portatori di maschere** [19,20], misurabile da un lato per via transcutanea tramite un aumento del valore $P_{tc}CO_2$ [15,17,19,21,22], dall'altro tramite un aumento della pressione parziale di anidride carbonica di fine espirazione ($P_{ET}CO_2$) [23,24], o tramite la pressione parziale di anidride carbonica arteriosa ($PaCO_2$) [25].

Collaterale all'**aumento dei livelli sanguigni di anidride carbonica (CO_2) di chi le indossa** ($p < 0,05$) [13,15,17,19,21-28], un'altra conseguenza delle maschere, che è stata

spesso provata sperimentalmente, è una statisticamente significativa **diminuzione della saturazione di ossigeno nel sangue (SpO₂)** ($p < 0,05$) [18,19,21,23,29-33]. È stata anche documentata una diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno nel sangue (PaO₂), con l'effetto di un **incremento della frequenza cardiaca** ($p < 0,05$) [15,23,29,30,34] e un **aumento della frequenza respiratoria** ($p < 0,05$) [15,21,23,35,36].

In uno studio di intervento con maschera condotto su 53 neurochirurghi in servizio [30] sono stati riportati dai ricercatori un aumento statisticamente significativo della frequenza del polso ($p < 0,05$) e una diminuzione della saturazione di ossigeno SpO₂ dopo la prima ($p < 0,01$) e la seconda ora ($p < 0,0001$) con maschera monouso (chirurgica).

In un altro studio sperimentale (studio comparativo), le maschere chirurgiche e N95 hanno causato un incremento significativo della frequenza cardiaca ($p < 0,01$) e una corrispondente sensazione di esaurimento ($p < 0,05$) in 10 volontari sani di entrambi i sessi dopo solo 90 minuti di attività fisica, accompagnati da una sensazione di calore ($p < 0,0001$) e prurito ($p < 0,01$) con inumidimento della maschera ($p < 0,0001$) [35]. La penetrazione dell'umidità è stata determinata tramite sensori valutando i grafici (SCXI-1461, National Instruments, USA).

Questi fenomeni hanno potuto essere riprodotti in un altro esperimento su 20 soggetti sani con maschere chirurgiche. I soggetti hanno mostrato aumenti statisticamente significativi della frequenza cardiaca ($p < 0,001$) e della frequenza respiratoria ($p < 0,02$), accompagnati da un aumento statisticamente significativo della PtcCO₂ ($p < 0,0006$), e si sono lamentati per difficoltà respiratorie durante l'attività fisica [15].

L'aumento della ri-respirazione di anidride carbonica (CO₂) dal volume dello spazio morto allargato in chi indossa la maschera può innescare di riflesso un'attività respiratoria maggiore con un aumento del lavoro muscolare e conseguente domanda aggiuntiva e consumo di ossigeno [17]. Si tratta di una reazione ai cambiamenti patologici nel senso di un effetto di adattamento. Una caduta indotta dalla maschera nel valore di saturazione dell'ossigeno nel sangue (SpO₂) [30] o nella pressione parziale dell'ossigeno nel sangue (PaCO₂) [34] può a sua volta aggravare ulteriormente il disagio soggettivo al petto [25,34].

I documentati **cambiamenti dovuti alla maschera nei gas sanguigni verso l'ipercapnia** (aumento dei livelli ematici di anidride₂ carbonica/CO₂) e l'**ipossia** (diminuzione dei livelli ematici di ossigeno/O₂) possono provocare ulteriori effetti non fisici come confusione, diminuzione della capacità di pensare e disorientamento [23,36-39] con anche una generale compromissione delle capacità cognitive e una diminuzione delle capacità psicomotorie [19,32,38-41]. Questo evidenzia l'importanza dei cambiamenti nei parametri dei gas sanguigni quale causa di effetti psicologici e neurologici clinicamente rilevanti. I parametri e gli effetti di cui sopra (saturazione di ossigeno, contenuto di anidride carbonica, capacità cognitive) sono stati obiettivati in uno studio sui sensori di saturazione (Semi-Tec AG, Therwil, Svizzera) utilizzando una Borg Rating Scale, Frank Scale, Roberge Respirator Comfort Scale e Roberge Subjective Symptom During Work Scale e con una scala Likert [19]. ECG convenzionale, capnografia e questionari sui sintomi sono stati utilizzati anche nell'altro lavoro primario con la misurazione dei livelli di anidride carbonica, del polso e delle capacità cognitive [23]. Ulteriori dati fisiologici sono stati raccolti con pulsossimetri (Allegiance, MCGaw, USA). I disturbi soggettivi sono stati valutati con una scala Likert a 5 punti e la velocità motoria è stata misurata con

trasduttori a posizione lineare (Tendo-Fitrodyne, Sport Machins, Trencin, Slovacchia) [32]. Alcuni ricercatori hanno usato questionari standardizzati e anonimi per raccogliere dati sui disturbi soggettivi associati alle maschere [37].

In un ambiente sperimentale con diversi tipi di maschera (comunitaria, chirurgica, N95), un aumento significativo della frequenza cardiaca ($p < 0,04$), una diminuzione della saturazione di ossigeno SpO_2 ($p < 0,05$) con aumento della temperatura della pelle e difficoltà di respirazione ($p < 0,002$) sono stati riscontrati in 12 giovani soggetti sani (studenti). Inoltre, gli autori hanno osservato vertigini ($p < 0,03$), svogliatezza ($p < 0,05$), alterazione del pensiero ($p < 0,03$) e problemi di concentrazione ($p < 0,02$), che erano anche statisticamente significativi quando si indossavano le maschere [29].

Secondo altri ricercatori e le loro pubblicazioni, le maschere interferiscono anche con la regolazione della temperatura, influenzano il campo visivo e la comunicazione non verbale e verbale [15,17,19,36,37,42-45].

I suddetti effetti fisiologici quantificabili, ma anche qualitativi, delle maschere possono avere conseguenze in vari campi della medicina.

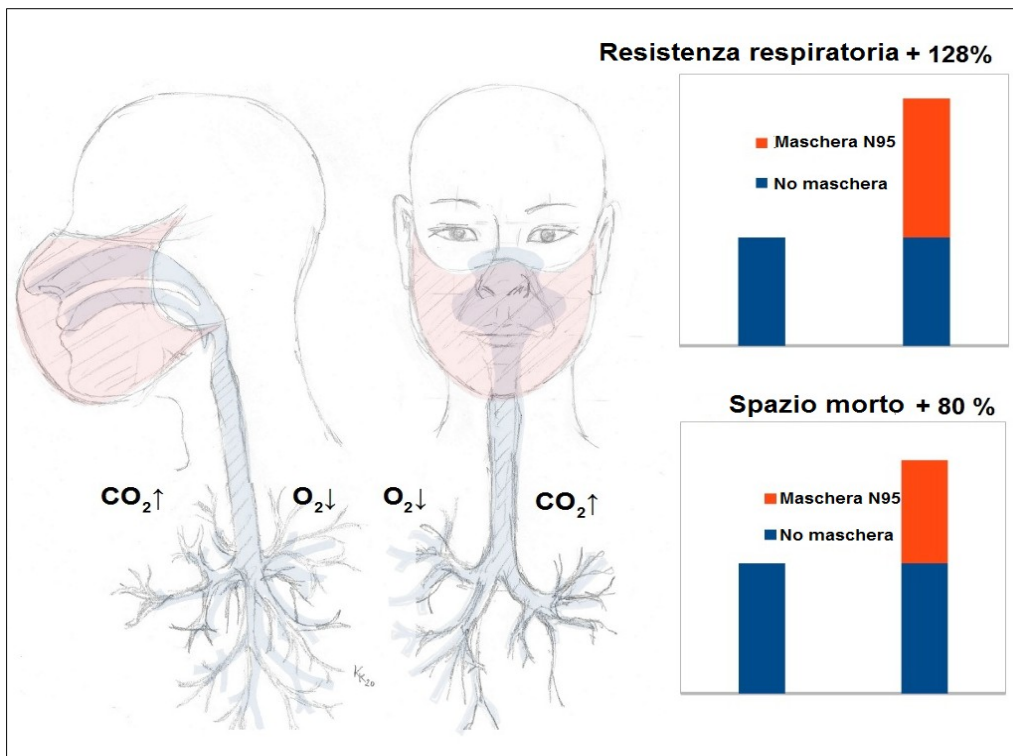
Si sa dalla patologia che non solo gli stimoli soprasoglia con superamento dei limiti normali hanno conseguenze rilevanti per la malattia. Anche gli stimoli sottosoglia sono in grado di causare cambiamenti patologici se il tempo di esposizione è abbastanza lungo. Esempi di questo sono il minimo inquinamento dell'aria da idrogeno solforato con la produzione di disturbi respiratori (irritazione della gola, tosse, ridotto assorbimento di ossigeno) e malattie neurologiche (mal di testa, vertigini) [46]. Inoltre, l'esposizione sottosoglia ma prolungata agli ossidi di azoto e al particolato è associata a un aumento del rischio di asma, di ospedalizzazione e di mortalità generale [47,48]. Anche basse concentrazioni di pesticidi se ingerite per lungo tempo sono collegate a conseguenze rilevanti per le malattie per gli esseri umani, come mutazioni, carcinogenesi e malattie neurologiche, [49]. Allo stesso modo, l'assunzione cronica sottosoglia di arsenico è associata ad un aumento del rischio di cancro [50], l'assunzione sottosoglia di cadmio con la promozione di insufficienza cardiaca [51], l'assunzione sottosoglia di piombo con la generazione di ipertensione, disturbi metabolici renali e deterioramento cognitivo [52], o l'assunzione sottosoglia di mercurio con immunodeficienza e disturbi neurologici [53]. L'esposizione sommaria a radiazioni UV per lunghi periodi di tempo è anche nota come causa di effetti cancerogeni che promuovono la mutazione (specialmente il cancro della pelle bianca) [54].

Secondo il principio patogenetico di cui sopra sono quindi da aspettarsi **conseguenze a lungo termine dei cambiamenti dannosi dovuti alla maschera, rilevanti per la malattia, anche se minime, ma con esposizione per prolungati periodi di tempo.** A questo riguardo, i risultati statisticamente significativi trovati negli studi, con differenze matematicamente tangibili tra chi indossa la maschera e le persone senza maschera, sono clinicamente rilevanti. Perché forniscono un'indicazione che - con una corrispondente ripetuta e prolungata influenza delle condizioni di natura fisica, chimica, biologica, fisiologica, corporea e psicologica, parzialmente sommerse, ma significativamente spostate verso aree patologiche - possono svilupparsi alterazioni della salute e patologie come l'ipertensione e l'arteriosclerosi, comprese le malattie coronariche (sindrome metabolica), e anche malattie neurologiche. **Per piccoli aumenti di anidride carbonica**

nell'aria inalata, questo effetto di stimolo alla malattia è stato comprovato con la comparsa di mal di testa, irritazione delle vie respiratorie fino all'asma, nonché aumenti della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca con danni vascolari, e infine ripercussioni neuropatologiche e cardiovascolari [38]. Ma anche un **lieve ma persistente aumento della frequenza cardiaca** ha dimostrato di promuovere lo stress ossidativo con disfunzione endoteliale attraverso un aumento dei messaggeri infiammatori e infine l'arteriosclerosi dei vasi sanguigni [55]. Un effetto simile con la stimolazione della pressione alta, disfunzione cardiaca e danni ai vasi sanguigni che riforniscono il cervello è ipotizzato per tassi di respirazione leggermente aumentati per lunghi periodi [56,57]. Le maschere sono responsabili dei suddetti cambiamenti fisiologici con un aumento dell'anidride carbonica nell'aria inalata [18-28], lievi aumenti sostenuti della frequenza cardiaca [15,23,29,30,35] e tassi respiratori leggermente ma persistentemente elevati [15, 21,23,34,36].

Per una migliore comprensione degli effetti collaterali e dei pericoli delle maschere presentati in questa revisione della letteratura, è possibile fare riferimento a noti principi di fisiologia respiratoria (Figura 3).

Figura 3: Fisiopatologia della maschera (principali effetti fisici e chimici). Illustrazione della resistenza respiratoria* e del volume dello spazio morto** di una maschera N95 negli adulti. Durante la respirazione, c'è una significativa riduzione complessiva del possibile volume di scambio gassoso dei polmoni del -37% (Lee 2011)[60] a causa della diminuzione della profondità e del volume della respirazione dovuta alla maggiore resistenza respiratoria del più 128% * (sforzo durante l'inspirazione maggiore che durante l'espirazione) e a causa dell'aumentato volume d'aria che non è direttamente coinvolto nello scambio gassoso, (* = inspirazione ed espirazione medie secondo Lee 2011 [60], incluso il wicking secondo Roberge 2010 [61], ** = valori medi secondo Xu 2015 [59]).



Il volume medio dello spazio morto durante la respirazione negli adulti è di circa 150-180 ml e viene nettamente ingrandito quando si indossa una maschera che copre la bocca e il naso [58]. In uno studio sperimentale con una maschera N95, per esempio, è stato rilevato un volume dello spazio morto di circa 98-168 ml è [59]. Questo corrisponde a un **aumento dello spazio morto legato alla maschera tra il 65% e il 112% per gli adulti**, e quindi quasi un raddoppio. Con una frequenza respiratoria di 12 al minuto, il volume di respirazione "Pendelluft" con una tale maschera sarebbe quindi almeno 2,9 -3,8 litri al minuto. Pertanto, **l'effetto della maschera** di ampliamento dello spazio morto causa una riduzione relativa **del 37% del volume di scambio di gas disponibile per i polmoni per ogni respiro** [60]. Questo spiega in gran parte la compromissione della fisiologia respiratoria e i conseguenti effetti avversi di tutti i tipi di maschera nell'uso quotidiano in persone sane e malate (aumento della frequenza respiratoria, aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della saturazione di ossigeno, aumento della pressione parziale dell'anidride carbonica, esaurimento, mal di testa, vertigini, alterazione del pensiero, ecc. [36,58].

Accanto all'effetto dell'aumento del volume dello spazio morto respiratorio, tuttavia, anche la **resistenza respiratoria legata alla maschera** è di notevole importanza (figura 3) [23,36]. Gli esperimenti hanno dimostrato un **aumento della resistenza delle vie respiratorie** dovuta a una maschera N95 di un notevole **126% durante l'inalazione** e del **122% durante l'espiazione** [60]. Studi sperimentali hanno anche dimostrato che la **umidificazione della maschera (N95)** aumenta la resistenza respiratoria di un **ulteriore 3%** [61] e può quindi aumentare la resistenza respiratoria fino a 2,3 volte il valore normale. Questo mostra chiaramente anche l'entità della resistenza delle vie respiratorie alla maschera. Qui, la maschera agisce come un fattore di disturbo durante la respirazione e rende plausibili le reazioni compensatorie osservate, con un aumento della frequenza respiratoria e la contemporanea sensazione di affanno (aumento del lavoro dei muscoli respiratori). Questo carico aggiuntivo dovuto all'aumento del lavoro respiratorio contro di una maggiore resistenza per via delle maschere porta anche a un maggiore esaurimento, con aumenti della frequenza cardiaca e una maggiore produzione di CO₂. In maniera appropriata, nella nostra analisi degli studi sugli effetti negativi della maschera (Figura 2), abbiamo anche trovato una presenza raggruppata e abbinata di compromissione respiratoria significativa e caduta significativa della saturazione di ossigeno (in circa il 67% di tutti i risultati degli studi). Nella analisi degli studi primari abbiamo inoltre determinato una correlazione staticamente significativa fra il calo della saturazione di ossigeno (SpO₂) e l'esaurimento, in presenza congiunta nel 58% degli studi sull'uso della maschera, con risultati significativi (Figura 2, p<0,05).

3.2 Effetti collaterali interni e pericoli

Già nel 2012, un esperimento ha mostrato un **aumento significativo della frequenza cardiaca** (+9,4 battiti al minuto in media, $p < 0,001$) e **della frequenza respiratoria** ($p < 0,02$) nel corso di una camminata, in 20 soggetti con maschera, rispetto alla stessa attività senza maschera. Questi cambiamenti fisiologici sono stati accompagnati da aumenti transcutanei significativamente misurabili dei livelli di $PtcCO_2$ ($p < 0,0006$) e da difficoltà respiratorie, nei portatori di maschera, rispetto al gruppo di controllo [15].

In un nuovo studio sperimentale comparativo del 2020, effettuato su 12 volontari sani con sia maschere chirurgiche che maschere N95 durante attività fisica da moderata a intensa si sono riscontrate **misurabili compromissioni** dei misurati parametri di **funzione polmonare** e di **capacità cardiopolmonare** (minore risposta massima di lattato nel sangue) rispetto alla attività senza maschere ($p < 0,001$) [31]. L'aumento della resistenza delle vie aeree ha portato ad un **aumento del lavoro di respirazione** con un **incremento del consumo e della domanda di ossigeno**, sia dei muscoli respiratori che del cuore. La respirazione è stata sensibilmente e misuratamente compromessa ($p < 0,001$), e i partecipanti hanno riferito un lieve dolore. I ricercatori hanno concluso dai loro risultati che la compensazione cardiaca delle limitazioni polmonari indotte dalla maschera, che ancora funzionava nelle persone sane, non era probabilmente più possibile **nei pazienti con una ridotta capacità cardiaca** [31].

In un ulteriore studio recente i ricercatori hanno testato maschere in tessuto (maschere di comunità), maschere chirurgiche e maschere FFP2/N95 in 26 soggetti sani durante l'esercizio su un cicloergometro. In questo caso per tutte le maschere si è evidenziata anche una ritenzione di anidride carbonica (CO_2) misurabile ($PtcCO_2$) (statisticamente significativa con $p < 0,001$), e per le maschere N95 una diminuzione del valore di saturazione dell'ossigeno SpO_2 (statisticamente significativo a 75 e 100 W con $p < 0,02$ e $p < 0,005$, rispettivamente). La rilevanza clinica di questi cambiamenti è stata dimostrata da un aumento della frequenza respiratoria con le maschere in tessuto ($p < 0,04$), così come dal verificarsi dei disturbi specifici delle maschere precedentemente descritti, come una **sensazione di calore, mancanza di respiro e mal di testa**. La sensazione di stress è stata registrata utilizzando una scala di Borg da 1 a 20. Durante lo sforzo fisico con maschera N95, il gruppo della maschera ha mostrato un aumento significativo della **sensazione di esaurimento** rispetto al gruppo di respirazione libera, con 14,6 contro 11,9 su una scala fino a 20. Durante lo sforzo, 14 dei 24 soggetti sotto maschera hanno anche lamentato **asfissia** (58%), 4 mal di testa e 2 sensazioni di calore. La maggior parte dei reclami ha riguardato le maschere FFP2 (72%) [21].

Le citate ripercussioni corporali fisiologiche e soggettive delle maschere su persone sane a riposo e sotto sforzo [21,31] danno un'indicazione dell'effetto delle maschere su persone malate e anziane anche non sotto sforzo.

In uno studio osservazionale su dieci infermiere tra i 20 e i 50 anni durante i loro turni di lavoro con maschere N95, gli effetti negativi della maschera come difficoltà di respirazione ("non riesco a respirare"), **sensazioni di esaurimento**, mal di testa ($p < 0,001$), sonnolenza ($p < 0,001$) e un **calo della saturazione di ossigeno SpO_2** ($p < 0,05$) così come un **aumento della frequenza cardiaca** ($p < 0,001$) erano statisticamente significativi e associati

all'aumento del **sovrappeso (BMI)** [19]. La comparsa dei sintomi, con le maschere, era anche associata ad **età più alta (correlazione statisticamente significativa)**, esaurimento e sonnolenza con $p < 0,01$ ciascuno, nausea con $p < 0,05$, aumento della pressione sanguigna con $p < 0,01$, mal di testa con $p < 0,05$, difficoltà respiratorie con $p < 0,001$) [19].

In uno studio di intervento durante dapprima 10 minuti a riposo e poi 6 minuti di cammino con 97 pazienti con **malattia polmonare ostruttiva cronica avanzata (COPD)**, la frequenza respiratoria, la saturazione di ossigeno e l'anidride-carbonica-equivalente espirata (capnometria) sono cambiati in modo significativamente avverso dopo l'uso di maschere N95 (FFP2-equivalente). 7 pazienti hanno interrotto l'esperimento a causa di gravi disturbi con **diminuzione del valore di saturazione dell'ossigeno SpO_2 e ritenzione patologica di CO_2** , nonché aumento della pressione parziale di fine-espiazione dell'anidride carbonica ($P_{ET}CO_2$) [23]. In due pazienti, la $P_{ET}CO_2$ ha superato i limiti normali e ha raggiunto valori di >50 mmHg. Un $FEV_1 < 30\%$ e un punteggio mMRC (scala di dispnea modificata del Medical Research Council) di ≥ 3 , entrambi indicatori di una BPCO avanzata, sono stati correlati con l'intolleranza complessiva alla maschera in questo studio. Il sintomo più comune sotto maschera era l'**asfissia** all'86%. Tra coloro che hanno interrotto lo studio sono state anche ulteriormente registrate spesso **vertigini** (57%) e **mal di testa**. Significativi **aumenti della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria** e della pressione parziale dell'anidride carbonica di fine-espiazione $P_{ET}CO_2$ potevano essere constatati anche a riposo dopo soli 10 minuti di uso della maschera ($p < 0,001$) nei pazienti BPCO con tolleranza alla maschera, accompagnati da un **calo della saturazione di ossigeno SpO_2** ($p < 0,001$) [23]. I risultati di questo studio con un livello di evidenza IIa sono indicativi per i pazienti BPCO portatori di maschere.

In un altro studio comparativo retrospettivo su **BPCO** e maschere chirurgiche, i ricercatori sono stati in grado di dimostrare statisticamente un **aumento della pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica ($PaCO_2$)** di circa 8 mmHg ($p < 0,005$) e un concomitante, dovuto alla maschera, **aumento della pressione sanguigna sistolica di 11 mmHg** ($p < 0,02$) durante l'uso quotidiano della maschera [25]. Questo aumento è rilevante nei pazienti ipertesi, ma anche negli individui sani con valori di pressione sanguigna ai limiti, poiché possono essere indotte aree patologiche scatenate dall'uso della maschera.

In 39 **pazienti in emodialisi con malattia renale terminale**, una maschera N95 (equivalente alla FFP2) ha causato una significativa **diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno** nel sangue (PaO_2) nel 70% dei pazienti a riposo (sotto emodialisi) entro sole 4 ore ($p = 0,006$). Nonostante un compensatorio **aumento della frequenza respiratoria** ($p < 0,001$), si è manifestato un malessere con **dolori toracici** ($p < 0,001$) che ha portato persino all'ipossiemia (calo dell'ossigeno al di sotto del limite normale) nel 19% dei soggetti [34]. I ricercatori hanno concluso dai loro risultati che gli anziani o i **pazienti con una funzione cardiopolmonare ridotta** hanno un rischio maggiore di sviluppare una grave insufficienza respiratoria con la maschera [34].

In un articolo di revisione sui rischi e i benefici delle maschere facciali nella crisi della COVID-19, altri autori forniscono una valutazione altrettanto critica dell'uso obbligatorio delle maschere per i **pazienti con polmonite**, sia con che senza pneumonite COVID 19 [16].

3.3. Effetti collaterali e pericoli neurologici

In una valutazione scientifica della sincope in sala operatoria, l'uso della maschera è stato associato a questo evento in 36 su 77 studenti di medicina (47%) [62]. Tuttavia, altri fattori non potevano essere esclusi come cause contribuenti.

Nel loro lavoro di revisione delle evidenze di livello III, i neurologi di Israele, Gran Bretagna e Stati Uniti stabiliscono che la maschera non è adatta agli **epilettici** perché potrebbe scatenare l'iperventilazione [63]. L'uso della maschera aumenta significativamente la frequenza respiratoria di circa il 15-20% [15,21,23,34,64]. Tuttavia, un aumento della frequenza respiratoria nella direzione dell'**iperventilazione** è noto per essere utilizzato per la **provocazione** nel contesto della diagnostica dell'epilessia, e causa cambiamenti EEG equivalenti alle crisi epilettiche nell'80% dei pazienti con **epilessia** generalizzata e fino al 28% degli epilettici focali [65].

I medici di New York hanno studiato gli effetti dell'uso della maschera chirurgica e delle maschere di tipo N95 tra il personale medico in un campione di 343 partecipanti (intervistati con questionari standardizzati e anonimi). Indossare le maschere ha causato effetti fisici avversi rilevabili, come la **percezione alterata** (24% dei portatori) e **mal di testa** nel 71,4% degli intervistati. Di questi, il 28% ha persistito e ha richiesto l'uso di farmaci. Il mal di testa si è verificato nel 15,2% in meno di un'ora di utilizzo, nel 30,6% dopo un'ora di utilizzo e nel 29,7% dopo 3 ore di utilizzo. Pertanto, gli effetti aumentavano con l'aumentare del tempo di porto [37].

Confusione, disorientamento e persino **sonnolenza** (questionario su scala Likert) e **ridotte capacità motorie** (misurate con un trasduttore di posizione lineare) con ridotta reattività e prestazioni generali ridotte (misurate con la Roberge Subjective Symptoms During Work Scale) sono state documentate anche in altri studi [19,23,29,32,36,37] come risultato dell'uso della maschera.

Gli scienziati spiegano queste menomazioni neurologiche con un calo latente, indotto dalla maschera, dei livelli di ossigeno nel gas sanguigno O₂ (verso l'ipossia) o un aumento latente dei livelli di anidride carbonica nel gas sanguigno CO₂ (verso l'ipercapnia) [36]. Alla luce dei dati scientifici, anche questa connessione sembra essere indiscutibile [38-41].

Nell'ambito di un esperimento con le maschere del 2020, sono state riscontrate già dopo 100 minuti di porto della maschera in 12 soggetti sani, durante lettura, significative **alterazioni del pensiero** ($p < 0,03$) e **della concentrazione** ($p < 0,02$) per tutti i tipi di maschere utilizzate (maschere in tessuto, chirurgiche e N95) [29]. I disturbi del pensiero erano significativamente correlati a un calo della saturazione di ossigeno ($p < 0,001$) durante l'uso della maschera.

Mal di testa iniziali ($p < 0,05$) si sono verificati fino all'82% dei 158 portatori di maschere di 21-35 anni esaminati in un altro studio sulla protezione respiratoria N95, con un terzo (34%) che ha avuto mal di testa fino a 4 volte al giorno. Gli intervistati hanno indossato la maschera per 18,3 giorni su un periodo di 30 giorni con una media di 5,9 ore al giorno [66].

Un aumento significativo della cefalea ($p < 0,05$) è stato dimostrato non solo per le N95 ma anche per le maschere chirurgiche nei partecipanti di un altro studio osservazionale sugli operatori sanitari [67].

In un'altra ricerca, con 306 utenti di età media di 43 anni e con diversi tipi di maschere, i ricercatori hanno classificato un totale del 51% dei **mal di testa** manifestatisi all'inizio **come un sintomo specifico legato esclusivamente all'aumento dell'uso di maschere chirurgiche e N95** (da 1 a 4 ore, $p=0,008$) [68].

I ricercatori di Singapore sono stati in grado di dimostrare in un esperimento con 154 portatori sani di maschere N95 del servizio sanitario che, come risultato di un **aumento significativo del livello di anidride carbonica nel sangue** indotto dalla maschera (misurato attraverso la pressione parziale di anidride carbonica di fine espirazione P_{ETCO_2}), è risultata una **accentuata, misurabile vasodilatazione con aumento del flusso dell'arteria cerebrale** *Arteria cerebri media* ed è stata associata a mal di testa nei partecipanti al test ($p<0,001$) [27].

Secondo gli scienziati, come fattori scatenanti del mal di testa durante l'uso prolungato della maschera contribuiscono anche lo stress e i fattori meccanici, come l'irritazione dei nervi cervicali che corrono verso la testa nella zona collo-testa a causa delle cinghie strette della maschera con pressione sui cordoni [66], oltre ai cambiamenti verso l'**ipossia** e l'**ipercapnia** descritti sopra.

Siamo stati in grado di rilevare una correlazione tra maschera N95 e mal di testa nella valutazione degli studi primari. In 6 studi su 10, un mal di testa significativo si è verificato insieme alla maschera N95 (60% di tutti i documenti relativi, Figura 2).

3.4. Effetti collaterali e pericoli psicologici

Secondo uno studio sperimentale, indossare maschere chirurgiche e N95 può anche contribuire a ridurre la **qualità della vita** a causa della ridotta capacità di resistenza cardio-polmonare. [31]. Le maschere, oltre a causare cambiamenti fisiologici e disagi per la progressiva durata dell'uso, possono anche portare a un disagio significativo (da $p < 0,03$ a $p < 0,0001$) e a una sensazione di stanchezza (da $p < 0,05$ a $0,0001$) [69].

Gli slittamenti dei gas sanguigni verso l'ipercapnia (aumento di CO_2) e l'ipossia (diminuzione di O_2), descritti più dettagliatamente sotto gli effetti fisiologici generali (sezione 3.1) possono, oltre agli effetti fisici diretti sopra descritti, limitare anche le capacità cognitive di chi indossa la maschera (misurate tramite questionario con scala Likert), con una contemporanea **diminuzione delle capacità psicomotorie**, e quindi causare anche **una ridotta capacità di reazione** (misurata con un trasduttore a posizione lineare), così come una **ridotta capacità di prestazione** (registrata tramite la Roberge Subjective Symptoms During Work Scale) [29,32,38,39,41].

La maschera provoca anche un **campo visivo alterato** (soprattutto per quanto riguarda il terreno e gli ostacoli sul terreno), e rappresenta anche un'**inibizione delle azioni abituali** come mangiare, bere, così come toccare, grattare e pulire la parte del viso altrimenti scoperta, che viene vissuta consciamente e inconsciamente come un disturbo permanente, un ostacolo e una restrizione [36]. Di conseguenza, indossare le maschere comporta una **sensazione di privazione della libertà** e di perdita di autonomia e autodeterminazione, che può portare a una rabbia repressa e a una distrazione subconscia costante, soprattutto perché l'uso delle maschere è di solito determinato e ordinato dall'esterno [70-71]. Questi **disturbi percepiti di integrità, autodeterminazione e autonomia**, insieme alle

sensazioni di disagio, contribuiscono spesso a una notevole distrazione e, in combinazione con la diminuzione delle capacità psicomotorie fisiologicamente legata alla maschera, la ridotta reattività e una **capacità cognitiva complessiva compromessa**, possono alla fine portare a una valutazione errata delle situazioni e a reazioni inappropriate, nonché rallentate ed errate, con una diminuzione dell'efficacia di azione in chi indossa la maschera [36,37,39-41].

L'uso di maschere per diverse ore provoca spesso altri effetti avversi rilevabili come mal di testa, acne locale, irritazione cutanea associata alla maschera, prurito, sensazioni di calore e umidità, **compromissione e disagio, che** colpiscono prevalentemente la **regione della testa e del viso** [19,29,35-37,71-73].

Tuttavia, la testa e il viso sono significativi per il benessere a causa della loro grande rappresentazione nella corteccia cerebrale sensibile (homunculus) [36].

Secondo un'indagine a questionario, le maschere causano anche frequentemente **rea-zioni di ansia e di stress psico-vegetativo nei bambini** - così come negli adulti - con un aumento delle malattie psicosomatiche e legate allo stress e un'**auto-esperienza depressiva, una partecipazione ridotta, un ritiro sociale** e una minore auto-cura della salute [74]. Più del 50% dei portatori di maschere studiati hanno avuto sentimenti de-pressivi almeno moderati [74]. Un'ulteriore copertura mediatica che induce paura, spesso esagerata, può esacerbare ulteriormente la situazione. Una recente analisi retrospettiva dei media generali nel contesto dell'epidemia di Ebola del 2014 ha mostrato un contenuto di verità scientifica di solo il 38% di tutte le informazioni rese pubbliche dalla stampa [75]. I ricercatori hanno classificato un totale del 28% delle informazioni come provocatorie e polarizzanti, e il 42% come rischi esagerati. Inoltre, il 72% del contenuto dei media mirava a suscitare sentimenti negativi legati alla salute.

Il sentimento di paura, combinato con l'insicurezza e il bisogno umano primordiale di appartenenza [76], provoca una dinamica sociale che sembra in parte infondata da un punto di vista medico e scientifico.

La maschera, che in origine aveva scopi puramente igienici, è stata trasformata in un **simbolo di conformità e pseudo-solidarietà**. Così l'OMS annovera, tra i benefici dell'uso della maschera da parte di persone sane nel pubblico in generale, anche la potenziale riduzione dello stigma per chi la indossa, il senso di contributo alla prevenzione della diffusione del virus e il richiamo a rispettare altre misure [2].

3.5. Effetti collaterali e pericoli psichiatrici

Come spiegato in precedenza, le maschere possono causare un aumento della respirazione, con accumulo di anidride carbonica in chi le indossa, a causa dell'aumento del volume dello spazio morto [16-18,20], (Figura 3) con un aumento spesso statisticamente significativo dei livelli di anidride carbonica (CO₂) nel sangue nei malati [13,15,17,19-28] (Figura 2). Tuttavia, i cambiamenti verso l'ipercapnia sono noti per scatenare attacchi di panico [77,78]. Il che rende l'aumento significativamente misurabile di CO₂ dovuto all'uso della maschera anche clinicamente rilevante.

È interessante notare che i test di provocazione del respiro con inalazione di CO₂ sono utilizzati per differenziare gli **stati d'ansia nei disturbi di panico** e la **disforia preme-**

struale da altri quadri clinici psichiatrici. A questo proposito, concentrazioni assolute del 5% di CO₂ inalate sono già sufficienti a scatenare reazioni di panico entro 15-16 minuti [77]. Il contenuto normale di CO₂ nell'aria espirata è di circa il 4%.

È ovvio da studi sperimentali su soggetti con maschera che i cambiamenti di concentrazione dei gas respiratori nella direzione summenzionata con valori superiori al 4% potrebbero verificarsi, con un uso prolungato della maschera, per re-inalazione [18,23]. L'attivazione del *locus coeruleus* da parte del CO₂ serve a generare reazioni di panico attraverso i gas respiratori [78,79]. Questo perché il *locus coeruleus* è una parte importante del sistema di neuroni noradrenergici vegetativi, un centro di controllo nel tronco encefalico, che reagisce alla stimolazione appropriata e ai cambiamenti nelle concentrazioni di gas nel sangue rilasciando l'ormone dello stress noradrenalina [78].

Dagli effetti collaterali e dai pericoli fisiologici, neurologici e psicologici descritti sopra (sezioni 3.1, 3.3 e 3.4), possono derivare ulteriori problemi per l'uso delle maschere in ambienti psichiatrici. La demenza in corso di trattamento, la schizofrenia paranoide, i **disturbi di personalità con ansia e attacchi di panico**, ma anche i **disturbi di panico con componenti claustrofobiche**, sono difficili da conciliare con un obbligo di maschera, perché anche piccoli aumenti di CO₂ possono causare e intensificare gli attacchi di panico [44,77-79].

I pazienti con **demenza da moderata a grave** non hanno alcuna comprensione delle misure di protezione COVID-19, secondo uno studio psichiatrico, e devono essere costantemente convinti a indossare maschere [80].

Secondo uno studio comparativo, i **pazienti schizofrenici** hanno una più bassa disponibilità ad indossare la maschera (54.9%) rispetto ai pazienti ordinari di ambulatorio (61,6%) [81]. La misura in cui l'uso della maschera può portare a un'esacerbazione dei sintomi della schizofrenia non è ancora stata studiata in dettaglio.

Quando si indossano le maschere, sono stati osservati confusione, alterazione del pensiero, disorientamento (registrazione standardizzata tramite speciali scale Rating e Likert, $p < 0,05$) e, in parte, anche un rallentamento della velocità massima e del tempo di reazione (misurato con il trasduttore a posizione lineare, $p < 0,05$) [19,32,36,38-41]. Le funzioni psicomotorie sono spesso già ridotte, nei pazienti psichiatrici, a causa degli psicofarmaci. Questo può diventare clinicamente rilevante in relazione alle maschere, soprattutto per quanto riguarda l'ulteriore riduzione dell'interazione e la maggiore suscettibilità agli incidenti di questi pazienti, quando indossano le maschere.

Per evitare un'anestesia involontaria con CO₂ [39], secondo i criteri del CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA), i **pazienti immobilizzati e sedati con farmaci** senza possibilità di monitoraggio continuo non dovrebbero indossare la maschera a causa della possibile ritenzione di CO₂ descritta sopra, poiché esiste un rischio di aspirazione e asfissia in caso di incoscienza [16,17,20,38,82,83].

3.6. Effetti collaterali e pericoli ginecologici

Come misura critica, nel sangue nelle donne incinte è mantenuto un basso livello di anidride carbonica attraverso un aumento del volume respiratorio/minuto, stimolato tra gli altri dal progesterone, [22]. Per una donna incinta e il suo bambino non ancora nato c'è la

necessità metabolica di un gradiente di anidride carbonica (CO₂) feto-materno. A tale scopo, il livello di anidride carbonica nel sangue della madre dovrebbe essere sempre inferiore a quello del nascituro per garantire il trasferimento di CO₂ dal sangue fetale alla circolazione materna attraverso la placenta. Pertanto, i fenomeni legati alla maschera descritti sopra (sezioni 3.1 e 3.2), con cambiamenti misurabili della fisiologia respiratoria come l'aumento della resistenza respiratoria, l'aumento del volume dello spazio morto (Figura 3) e la ritenzione di anidride carbonica espirata (CO₂) sono importanti. A questo proposito, gli spostamenti di gas in direzione di una ipercapnia stimolata dalla maschera potrebbero - anche in caso di aumenti sommersi di anidride carbonica - agire per il gradiente feto-materno di CO₂ come variabile di disturbo a crescente effetto temporale, e quindi sviluppare una rilevanza clinica, anche per quanto riguarda una ridotta riserva di compensazione della mamma in attesa [20,22,28].

In uno studio comparativo, 22 donne incinte che indossavano maschere N95 durante 20 minuti di esercizio hanno mostrato livelli di CO₂ percutanea significativamente più alti rispetto alle donne incinte senza maschera, con valori medi di PtcCO₂ di 33,3 mmHg contro 31,3 mmHg (p = 0,04) [22]. Anche la percezione di calore delle madri in attesa era significativamente aumentata con le maschere, con p < 0,001 [22]. Conseguentemente, in un altro studio di intervento, i ricercatori hanno dimostrato che la respirazione attraverso una maschera N95 (equivalente alla FFP2) ha compromesso lo scambio di gas in 20 donne incinte, a riposo e sotto sforzo, con conseguente stress aggiuntivo sul loro sistema metabolico [28]. Così, con una maschera N95, 20 donne incinte hanno mostrato una diminuzione della capacità di assorbimento dell'ossigeno VO₂ di circa il 14% (statisticamente significativo, p=0,013) e una diminuzione della capacità di emissione di anidride carbonica VCO₂ di circa il 18% (statisticamente significativo, p=0,001). I corrispondenti cambiamenti significativi negli ossigeno- e anidride carbonica-equivalenti espirati sono stati anche documentati con aumenti dell'anidride carbonica espirata (FeCO₂) (p<0.001) e diminuzioni dell'ossigeno espirato (FeO₂) (p<0.001) spiegati da un metabolismo alterato dovuto all'ostruzione della respirazione dovuta alla maschera [28].

Negli esperimenti con tempi di applicazione della maschera prevalentemente brevi non sono stati riscontrati aumenti statisticamente significativi della frequenza cardiaca o cambiamenti nella frequenza respiratoria e nei livelli di saturazione di ossigeno né nelle madri né nei feti. Ma gli effetti esatti dell'uso prolungato della maschera **nelle donne incinte** rimangono complessivamente poco chiari. Pertanto, l'uso esteso di maschere chirurgiche e N95 nelle donne incinte è visto in modo critico [20].

Inoltre, non è chiaro se le sostanze contenute nelle maschere prodotte industrialmente, che possono essere inalate per lunghi periodi di tempo (ad esempio la formaldeide come ingrediente del tessuto e il tiram come ingrediente degli elastici auricolari), siano potenzialmente in grado di danneggiare la fertilità [20,84]

3.7. Effetti collaterali e pericoli dermatologici

A differenza della copertura degli abiti sulla superficie cutanea chiusa, le maschere coprono le parti della pelle vicine alla bocca e al naso, cioè le parti del corpo che sono coinvolte nella respirazione. Questo porta inevitabilmente non solo a un misurabile **aumento della**

temperatura [15,44,85], ma anche a un grave **aumento dell'umidità** dovuto alla condensazione dell'aria espirata, con un notevole cambiamento dell'**ambiente cutaneo naturale** delle aree periorali e perinasali [36,61,82] e misurabile accresciuto rossore, all'aumento del valore del pH, della perdita di liquidi attraverso l'epitelio cutaneo, dell'idratazione e della produzione di sebo [73]. Le malattie della pelle preesistenti non solo vengono man-tenute da questi cambiamenti, ma anche aggravate. In generale, la pelle diventa anche più suscettibile alle infezioni e all'acne.

Gli autori di uno studio sperimentale sono stati in grado di dimostrare una **alterata funzione barriera della pelle** dopo solo 4 ore di utilizzo della maschera in 20 volontari sani, sia rispettivamente per le maschere chirurgiche che per le maschere N95 [73]. Per di più, i germi (batteri, funghi e virus) si accrescono all'esterno e all'interno delle maschere favoriti dall'ambiente caldo e umido [86-89]. Da questi possono provenire infezioni fungine, batteriche o virali clinicamente rilevanti. L'insolito aumento di detezione di Rino-virus nelle ricerche sentinella dell'Istituto tedesco Robert Koch (RKI) dal 2020 [90] potrebbe essere un'ulteriore indicazione di questo fenomeno.

Inoltre, una regione della pelle non adattata per evoluzione biologica a tali stimoli viene meccanicamente sollecitata in misura maggiore. Tutto sommato, i fatti citati causano effetti dermatologici sfavorevoli con avverse reazioni cutanee, dovute alla maschera, come acne, eruzioni cutanee sul viso e sintomi di prurito [91].

Un gruppo di ricercatori cinesi ha riferito di irritazioni cutanee e prurito durante l'uso di maschere N95 tra 542 partecipanti a una ricerca e anche di una correlazione tra il danno cutaneo che si è verificato e il tempo di esposizione (68,9% a ≤6h/giorno e 81,7% a >6h/giorno) [92].

In uno studio di New York sono stati valutati gli effetti dell'uso frequente di maschere chirurgiche e maschere di tipo N95 tra il personale medico durante la pandemia di COVID-19 in un campione di 343 partecipanti. Indossare le maschere ha causato mal di testa nel 71,4% dei partecipanti, oltre a sonnolenza nel 23,6%, danni alla pelle rilevabili nel 51% e acne nel 53% dei portatori di maschere [37].

Da un lato si verificano sul naso e sugli zigomi **lesioni cutanee meccaniche** dirette a causa delle forze di spinta, soprattutto quando le maschere vengono indossate e tolte frequentemente [37,92]. Dall'altra parte, le maschere creano un ambiente cutaneo locale innaturalmente umido e caldo [29,36,82].

Di fatto, gli scienziati sono stati in grado di dimostrare un **aumento significativo dell'umidità e della temperatura nella zona del viso coperta** in un altro studio in cui le persone in esame indossavano maschere per un'ora [85]. L'umidità relativa sotto le maschere è stata misurata con un sensore (Atmo-Tube, San Francisco, CA, US). La sensazione di umidità e temperatura nella zona del viso è più determinante per il benessere rispetto ad altre regioni del corpo [36,44]. Questo può aumentare il disagio sotto le maschere. Inoltre, l'aumento della temperatura favorisce la colonizzazione batterica.

La pressione delle maschere provoca anche un'ostruzione del flusso fisiologico della linfa e dei vasi sanguigni nel viso, con la conseguenza di un maggiore **disturbo della funzione cutanea** [73] e in definitiva anche la co-promozione dell'**acne** nel <53% di tutti i portatori e altre **irritazioni cutanee** nel <51% di tutti i portatori [36,37,82].

Altri ricercatori hanno esaminato 322 partecipanti con maschere N95, in uno studio osservazionale, e hanno trovato come effetti collaterali l'**acne** nel 59,6% di loro, il prurito nel 51,4% e il rossore nel 35,8% [72].

In uno studio, si è potuto obiettivare il **prurito** fino al 19,6% (273) dei 1393 portatori di diverse maschere (maschere comunitarie, maschere chirurgiche, maschere N95), nel 9% anche in maniera grave. Una predisposizione atopica (tendenza all'allergia) è correlata al rischio di prurito. La durata di utilizzo (primi sintomi dopo un'ora di utilizzo) era significativamente correlata al rischio di prurito ($p < 0,0001$) [93].

In un altro studio dermatologico del 2020, il 96,9% di 876 utenti di tutti i tipi di maschere (maschere comunitarie, maschere chirurgiche, maschere N95) ha confermato problemi avversi con un aumento significativo del prurito (7,7%), accompagnato da appannamento degli occhiali (21,3%), sensazione di calore (21,3%), farfugliamento (12,3%) e difficoltà respiratorie (35,9%) ($p < 0,01$) [71].

Oltre a una accresciuta insorgenza di Acne [37,72,91] sotto le maschere, l'**eczema da contatto e l'orticaria** [94] sono generalmente descritti in relazione alle ipersensibilità agli ingredienti delle maschere prodotte industrialmente (maschera chirurgica e N95) come la formaldeide (ingrediente del tessuto) e il tiram (ingrediente degli elastici auricolari) [73,84]. La sostanza pericolosa thiram - originariamente un pesticida e un mordente - è usata nell'industria della gomma come acceleratore di vulcanizzazione. Mentre la formaldeide è un agente biocida e cancerogeno usato per la disinfezione nell'industria.

A seguito dell'uso prolungato della maschera è stata descritta da dermatologi persino un'**iperpigmentazione permanente** isolata come risultato di una **dermatite da contatto** post-infiammatoria o pigmentata [72,91].

3.8. Effetti collaterali e pericoli ORL e dentali

Ci sono segnalazioni sugli effetti negativi delle maschere dai settori odontoiatrici, sono di conseguenza intitolati "Mask Mouth" [95]. All'uso eccessivo e improprio delle maschere è attribuita la comparsa di **gengiviti (infiammazione delle gengive)**, **alitosi (alito cattivo)**, **candidosi (infestazione fungina delle mucose con Candida albicans)** e **cheilite (infiammazione delle labbra)** soprattutto degli angoli della bocca, fino alla **placca batterica e alla carie**.

Il principale fattore scatenante delle malattie orali menzionate è una maggiore **secchezza della bocca** dovuta a un ridotto flusso salivare e anche all'aumento della respirazione attraverso la bocca aperta sotto la maschera. La respirazione orale porta alla disidratazione della superficie della mucosa e alla riduzione del flusso salivare (SFR) [95]. La secchezza della bocca dovuta all'uso della maschera è stata dimostrata scientificamente [29]. Questa abitudine negativa sembra plausibile, poiché la respirazione a bocca aperta compensa l'aumento della resistenza respiratoria, soprattutto quando si inspira attraverso le maschere [60,61]. L'umidità esterna della pelle [71,73,85] con la flora cutanea alterata, già descritta negli effetti collaterali dermatologici (paragrafo 3.7), viene ritenuta di nuovo responsabile, a spiegazione dell'infiammazione delle labbra e degli angoli della bocca (cheilite). Ciò chiaramente mostra l'inversione delle condizioni naturali, a causa

delle maschere, il che favorisce la malattia. L'umidità interna fisiologica con secchezza esterna nella zona della bocca è invertita in secchezza interna con umidità esterna.

I medici otorinolaringoiatri hanno recentemente scoperto una nuova forma di **rinite irritante** dovuta all'uso della maschera N95 in 46 pazienti. Sui portatori di maschere hanno eseguito endoscopie e lavaggi nasali, successivamente valutati dal punto di vista patologico. I problemi clinici sono stati registrati con questionari standardizzati. Hanno trovato prove statisticamente significative di, indotti dalla maschera, rinite e prurito delle membrane mucose, con gonfiore delle stesse, così come un aumento degli starnuti ($p < 0,01$). L'esame endoscopico ha rivelato, come fattore scatenante della irritazione della mucosa, assieme a un aumento della secrezione, l'evidenza di fibre di polipropilene della maschera inalate [96].

In uno studio su 221 operatori sanitari, i medici otorinolaringoiatri hanno obiettivato **disturbi della voce** nel 33% degli utilizzatori di maschere. L'indice VHI-10 da 1 a 10, che quantifica i disturbi della voce, era in media 5,72 più alto per questi portatori di maschere (statisticamente significativo con $p < 0,001$). La maschera non solo ha avuto la funzione di filtro acustico, provocando un modo di parlare eccessivamente forte. Piuttosto, sembra anche innescare un'alterata coordinazione delle corde vocali, poiché i gradienti di pressione necessari per un discorso indisturbato sono compromessi dalla maschera [43].

I ricercatori hanno concluso dai loro risultati che le maschere possono causare un rischio potenziale di innescare nuovi disturbi della voce e di esacerbare quelli esistenti.

3.9. Effetti collaterali e pericoli della medicina dello sport

Secondo la letteratura, non possono essere provati effetti di incremento delle prestazioni delle maschere riguardo all'ottimizzazione cardiovascolare e al miglioramento della capacità di assorbimento dell'ossigeno.

Per esempio, in uno studio sperimentale comparativo (12 persone per gruppo), la maschera di allenamento (ETM: Elevation Training Mask), che presumibilmente simula un presunto training in altitudine, ha avuto solo effetti di allenamento sui muscoli respiratori. Tuttavia, i portatori di maschera hanno mostrato **valori significativamente minori di saturazione dell'ossigeno (SpO₂%)** sotto sforzo (SpO₂ del 94% per i portatori di maschera contro il 96% per i senza maschera, $p < 0,05$) [33], che possono essere spiegati da un aumento del volume dello spazio morto e da una maggiore resistenza durante la respirazione. I valori di saturazione dell'ossigeno misurati erano significativamente al di sotto dei valori normali nel gruppo che indossava la maschera, il che è indice di una rilevanza clinica.

Il provato effetto di adattamento dei muscoli respiratori in atleti sani [33] indica un'influenza chiaramente perturbante delle maschere sulla fisiologia respiratoria.

In un altro studio di intervento sull'uso della maschera nei sollevatori di pesi, i ricercatori hanno documentato effetti statisticamente significativi di **attenzione ridotta** (questionario di rilevamento, scala Likert) e **rallentata velocità massima di movimento** rilevabile dai sensori (entrambi significativi con $p < 0,001$), da cui i ricercatori hanno concluso che l'uso della maschera nello sport non è senza rischi. Come risultato secondario, hanno anche trovato una diminuzione significativa della saturazione di ossigeno SpO₂, durante

l'esecuzione di esercizi speciali di sollevamento pesi ("back squat"), nel gruppo con maschera dopo solo 1 minuto di esercizio rispetto al gruppo senza maschera ($p < 0,001$) [32]. La tendenza provata delle maschere a spostare la grandezza chimica della saturazione d'ossigeno SpO_2 in una direzione patologica (valore limite inferiore 95 %) può avere una rilevanza clinica in pazienti non allenati o malati.

La medicina dello sport ha anche confermato una **maggiore ritenzione di anidride carbonica** (CO_2) e un aumento della pressione parziale di CO_2 nel sangue con volumi aumentati dello spazio morto respiratorio [14].

In effetti, si è potuta dimostrare sperimentalmente una ritenzione di CO_2 indotta dallo spazio morto nei portatori di maschera durante l'attività sportiva. In 16 volontari sani, sono stati testati gli effetti di un breve esercizio aerobico con maschere N95 ed è stato riscontrato un aumento significativo della pressione parziale di fine-espiazione dell'anidride carbonica ($P_{ET}CO_2$) con +8 mmHg ($p < 0,001$) [24]. L'aumento dei livelli di anidride carbonica (CO_2) nel sangue nei portatori di maschere sotto sforzo massimo è stato del +14% di CO_2 per le maschere chirurgiche e del +23% di CO_2 per le maschere N95, un effetto che può avere una rilevanza clinica nei soggetti pre-malati e anziani così come nei bambini, poiché i livelli si avvicinano fortemente all'intervallo patologico [24].

In un interessante studio di attività fisica con 8 soggetti di mezza età (19-66), il contenuto di gas per O_2 e CO_2 sotto le maschere è stato rilevato prima e dopo l'esercizio. Sotto le maschere - già a riposo rispetto alla situazione senza maschere - c'era una riduzione del 13% della disponibilità di ossigeno e un aumento di 30 volte della concentrazione di anidride carbonica (CO_2). Sotto stress (test di Ruffier), la concentrazione di ossigeno (% O_2) sotto la maschera è scesa significativamente di un ulteriore 3,7%, mentre la concentrazione di anidride carbonica (% CO_2) ha continuato ad aumentare significativamente del 20% (statisticamente significativo con $p < 0,001$). Corrispondentemente, anche la saturazione di ossigeno del sangue (SpO_2) delle persone sottoposte al test è diminuita significativamente dal 97,6 % al 92,1 % ($p < 0,02$) [18]. La caduta del valore di saturazione dell'ossigeno (SpO_2) al 92%, chiaramente al di sotto del limite normale del 95%, è da classificare come clinicamente rilevante e dannosa per la salute.

Questa è un'indicazione che l'uso di maschere attiva anche nello sport i sopra descritti **effetti in direzione** della **ipossia** e della **ipercapnia**. Di conseguenza, l'OMS e il CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) consigliano di non fare sport con le maschere [82,97].

3.10. Effetti collaterali e pericoli sociali e sociologici

I risultati di uno studio cileno con operatori sanitari mostrano che le maschere agiscono come un filtro acustico e provocano un tono di voce troppo alto. Questo causa un disturbo della voce [43]. L'aumento del tono di voce contribuisce anche ad aumentare la produzione di aerosol da parte di chi indossa la maschera [98]. Questi dati sperimentali, misurati con l'Aerodynamic Particle Sizer (APS, TSI, modello 332, TSI Incorporated, Minnesota, MI, USA), sono molto rilevanti.

Nella vita di tutti i giorni, i portatori di una maschera sono anche **impediti nella normale interazione** dalla compromissione dell'intelligibilità del discorso [45], che li spinge ad av-

vicinarsi l'uno all'altro. Questo porta a una distorsione delle priorità nella popolazione generale, con il contrastare le misure raccomandate in relazione alla pandemia di COVID 19. L'OMS dà la priorità alla spaziatura e all'igiene delle mani con moderate evidenze e raccomanda di indossare una protezione bocca-naso con deboli evidenze soprattutto in situazioni in cui gli individui non sono in grado di mantenere una distanza fisica di almeno 1 metro [3].

Lo **stravolgimento della comunicazione non verbale** dovuto alla perdita della percezione delle espressioni facciali sotto la maschera può aumentare i sentimenti di insicurezza, scoraggiamento e intorpidimento, così come l'isolamento, che può essere estremamente angosciante per i **disabili mentali** e gli **ipoacusici** [16].

Nel loro lavoro, gli autori sottolineano che le maschere disturbano le basi della comunicazione umana (verbale e non verbale). Il riconoscimento facciale limitato causato dalle maschere porta a un blocco dei segnali emotivi. Le maschere portano quindi a disturbi nell'interazione sociale, con l'estinzione dell'effetto positivo del sorriso e del ridere, ma allo stesso tempo a un forte aumento delle possibilità di malintesi, perché le emozioni negative sono anche meno chiare sotto le maschere [42].

Una **diminuzione della percezione dell'empatia** attraverso l'uso della maschera con **turbata relazione medico-paziente** è già stata provata scientificamente sulla base di uno studio randomizzato (statisticamente significativo, con $p=0,04$) [99]. In questo studio la Consultation Empathy Care Measury così come il punteggio del Patient Enablement Instrument (PEI) e una Satisfaction Rating Scale sono stati rilevati da 1030 pazienti. I 516 medici che indossavano sempre le maschere trasmettevano una ridotta empatia ai pazienti e quindi annullavano gli effetti positivi, per la salute salute, di una dinamica di relazione.

Questi risultati dimostrano un'interruzione dell'interazione interpersonale e delle dinamiche di relazione causate dalle maschere.

La guida dell'OMS sull'uso delle maschere nei bambini in comunità, pubblicata nell'agosto 2020, sottolinea che i benefici dell'uso delle maschere nei bambini devono essere soppesati rispetto ai potenziali danni, compresi i problemi sociali e di comunicazione [100].

I timori di una vita sociale sconvolta con interazioni sociali, culturali e psicologiche disfunzionali a causa di misure pandemiche diffuse sono stati espressi anche da altri esperti [6-8, 42]

3.11. Effetti collaterali e rischi per la salute sociale e professionale

Oltre ai disturbi specifici della maschera come sensazione di calore, umidità, mancanza di respiro e mal di testa, sono stati registrati vari fenomeni fisiologici, come l'aumento significativo della frequenza cardiaca e della frequenza respiratoria, la compromissione dei parametri di funzionalità polmonare, la diminuzione della capacità cardiopolmonare (ad esempio, una più bassa risposta massimale della reazione di lattato nel sangue) [15,19,21,23,29-31] e i cambiamenti di ossigeno e anidride carbonica sia nell'aria sotto la maschera che in quella di fine-espiazione e nel sangue dei soggetti [13,15,18,19,21-25,27-

34]. I cambiamenti significativi erano misurabili dopo pochi minuti di utilizzo della maschera e in alcuni casi hanno raggiunto grandezze di -13% di ridotta concentrazione di O₂ e 30 volte maggiore concentrazione di CO₂ dell'aria inspirata sotto le maschere ($p < 0,001$) [18]. I cambiamenti osservati non erano solo statisticamente significativi, ma anche clinicamente rilevanti; i soggetti hanno anche mostrato una saturazione di ossigeno patologica dopo sforzi con maschera ($p < 0,02$) [18].

La mancanza di respiro durante uno sforzo leggero (6 minuti di cammino) con maschere chirurgiche è stata registrata con significatività statistica ($p < 0,001$) in 44 soggetti sani in uno studio di intervento sperimentale prospettico [101]. Qui, il disagio è stato valutato utilizzando una scala analogica visiva soggettiva.

In un altro studio del 2011, tutte le maschere testate hanno causato un aumento significativamente misurabile di malessere e una sensazione di stanchezza nei 27 soggetti. con il crescere del tempo di utilizzo ($p < 0,0001$) [69].

Se si verificano tali sintomi, questo conduce ad un ulteriore stress per i lavoratori con maschera e porta in tal modo, in relazione alla sensazione di stanchezza, attraverso un'attivazione del sistema simpatico con un ulteriore aumento della frequenza respiratoria, della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e un aumento della sensazione di stanchezza, a un problema di auto-rinforzo di un circolo vizioso [16,20,35,83].

Altri studi hanno dimostrato che gli effetti psicologici e fisici delle maschere possono portare a un'ulteriore riduzione delle prestazioni lavorative (misurate con la Roberge Subjective Symptoms During Work Scale, una scala Likert di 1-5) per una aumentata sensazione di fatica, insoddisfazione e ansia [58,102,103].

In altri studi indossare le maschere per un periodo di tempo più lungo ha portato anche a danni fisiologici e psicologici e quindi a una **riduzione delle prestazioni lavorative** [19,36,

58,69]. Negli esperimenti sui dispositivi di protezione delle vie respiratorie, un aumento del volume dello spazio morto di 350 ml porta a una riduzione del tempo di prestazione possibile di circa -19 %, e anche a una diminuzione del comfort respiratorio di -18 % (misurato tramite una scala di valutazione soggettiva) [58]. Inoltre, la temporanea capacità di lavoro e il flusso del lavoro sono interrotti e ridotti per l'indossare e togliere le maschere e per il loro cambio. La ridotta prestazione lavorativa è stata rilevata dalla letteratura trovata come descritto sopra (in particolare nelle sezioni 3.1 e 3.2), ma non è stata quantificata ulteriormente in dettaglio [36,58].

I dispositivi di protezione del tipo maschere chirurgiche e N95 hanno spesso causato effetti avversi nel personale medico, come mal di testa, difficoltà di respirazione, acne, irritazione della pelle, prurito, ridotta vigilanza, diminuzione della capacità di pensare e sensazioni di umidità e calore [19,29,37,71,85]. Le problematiche soggettive negli operatori correlate alla maschera, che riducono le prestazioni lavorative, misurate con speciali punteggi di sondaggio e scale Likert, sono state descritte anche in altri studi [15,21, 27,32,35,43,66-68,72,96,99].

Nella sezione 3.7 sulla dermatologia, abbiamo già citato un articolo scientifico che ha constatato un aumento significativo della temperatura di una media di 1,9 °C (fino a oltre 34,5 °C) nella zona del viso coperta dalla maschera ($p < 0,05$) [85].

A causa della rappresentazione relativamente più grande nella corteccia cerebrale sensibile (homunculus), la sensazione di temperatura nel viso è più decisiva per la sensazione di benessere rispetto ad altre regioni del corpo [36,44]. Questo può quindi intensificare la percezione di lamentele con la maschera. È interessante notare che, nella nostra analisi, abbiamo trovato la presenza congiunta della variabile fisica dell'aumento della temperatura sotto la maschera e del sintomo della compromissione respiratoria in 7 degli 8 studi pertinenti, con una presenza congiunta significativamente misurata nell'88%. Abbiamo anche rilevato una presenza associata di un aumento significativo della temperatura sotto la maschera e di una fatica significativamente misurata nel 50% degli studi primari interessati (3 su 6 articoli, figura 2). Queste associazioni raggruppate di aumento di temperatura con i sintomi di compromissione respiratoria e di esaurimento suggeriscono una rilevanza clinica dell'aumento di temperatura rilevato sotto le maschere. Nel peggiore dei casi, gli effetti menzionati possono rafforzarsi a vicenda e portare allo scompenso, soprattutto in presenza di BPCO, insufficienza cardiaca e insufficienza respiratoria. La somma dei disturbi e dei disagi che possono essere causati da una maschera contribuiscono anche alla distrazione (vedere la compromissione psicologica, sezione 3.4.). Questi, insieme a una **diminuzione delle capacità psicomotorie, a una ridotta reattività e a compromissione generale delle prestazioni cognitive. (tutti effetti patofisiologici di chi indossa una maschera)** [19,29,32,39-41], possono portare a un mancato riconoscimento dei pericoli e quindi a incidenti o errori evitabili sul lavoro [19,36,37]. Particolarmente degni di nota sono la svogliatezza indotta dalla maschera ($p < 0,05$), l'alterazione del pensiero ($p < 0,05$) e i problemi di concentrazione ($p < 0,02$) misurati su una scala Likert (1-5) [29]. Di conseguenza, i regolamenti di salute sul lavoro intervengono contro questi scenari. L'assicurazione sociale tedesca contro gli infortuni (DGUV) ha elaborato un regolamento preciso ed esteso per i dispositivi di protezione delle vie respiratorie, che comprende informazioni sul limite di tempo di utilizzo, la considerazione dei livelli di gravità del lavoro e gli obblighi di istruzione definiti [104]. Gli standard e le norme prescritte in molti paesi riguardo ai diversi tipi di maschere per proteggere i loro lavoratori sono anche significativi dal punto di vista della salute sul lavoro [105]. In Germania, per esempio, ci sono, anche per le maschere provenienti dall'estero, specifiche di sicurezza molto severe, che definiscono i requisiti per proteggere chi le indossa [106]. Tutti questi standard e le procedure di certificazione che li accompagnano sono stati sempre più allentati con l'introduzione di maschere obbligatorie per il grande pubblico, così che anche le maschere non certificate, come le maschere comunitarie, sono state usate su larga scala in ambienti lavorativi e scolastici per periodi di tempo più lunghi durante le misure pandemiche [107]. Più recentemente, nell'ottobre 2020, l'assicurazione sociale tedesca contro gli infortuni (DGUV) ha raccomandato gli stessi limiti di tempo di utilizzo per le maschere comunitarie come per le semimaschere filtranti, con un massimo di 3 turni di 120 minuti al giorno, con pause di recupero di 30 minuti in mezzo. Per le maschere FFP2 (N95), il tempo di utilizzo in Germania è di 75 minuti, seguito da una pausa di 30 minuti. In Germania, per i respiratori utilizzati per motivi professionali, è anche imposto e determinato un ulteriore esame di idoneità effettuato da medici specializzati [104].

3.12. *Conseguenze microbiologiche per chi porta la maschera e per l'ambiente: contaminazione esterna/autocontaminazione*

Le maschere causano la ritenzione di umidità [61]. Le scarse prestazioni di filtrazione e l'uso scorretto delle maschere chirurgiche e delle maschere comunitarie, così come il loro frequente riutilizzo, implicano un aumento del **rischio di infezione** [108-110].

L'ambiente caldo e umido creato da e nelle maschere, senza la presenza di meccanismi protettivi come gli anticorpi, il sistema di complemento, le cellule di difesa e i fattori inibitori dei patogeni presenti in e su una mucosa, apre la strada a una crescita senza ostacoli e quindi a un terreno di coltura ideale per vari patogeni come batteri e funghi [88], e permette anche l'accumulo di virus [87]. Il microclima caldo e umido della maschera favorisce l'accumulo di vari germi sopra e sotto le maschere [86]; la densità dei germi è misuratamente proporzionale alla durata di utilizzo della maschera. Già dopo 2 ore di utilizzo della maschera, la densità degli agenti patogeni aumenta di quasi dieci volte, negli studi di osservazione sperimentale [87,89].

Da un punto di vista microbiologico ed epidemiologico, le maschere di uso quotidiano comportano quindi il rischio di contaminazione. Questo può avvenire come contaminazione esterna ma anche come autocontaminazione. Da un lato, i germi vengono risucchiati o si attaccano alle maschere attraverso correnti convettive. D'altra parte, i potenziali agenti infettivi del rinofaringe si accumulano eccessivamente sia all'esterno che all'interno della maschera durante la respirazione [5,88]. Questo è aggravato dal contatto con le mani contaminate. Poiché le maschere sono costantemente compenstrate dall'aria contenente germi e il tasso di riproduzione degli agenti patogeni è più alto all'esterno delle mucose, gli agenti patogeni potenzialmente infettivi si accumulano eccessivamente all'esterno e all'interno delle maschere. Sopra e nelle maschere si possono anche rilevare in grandi quantità batteri e funghi gravi e potenzialmente fonte di malattie come **E.coli** (54% di tutti i germi rilevati), **Staphylococcus aureus** (25% di tutti i germi rilevati), **Candida** (6%), **Klebsiella** (5%), **Enterococchi** (4%), **Pseudomonadi** (3%), **Enterobatteri** (2%) e **Micrococcus** (1%) [88].

In un altro studio microbiologico, il batterio *Staphylococcus aureus* (57% di tutti i batteri trovati) e il fungo **Aspergillus** (31% di tutti i funghi trovati) sono risultati i germi dominanti su 230 maschere chirurgiche esaminate [86].

Dopo più di sei ore di utilizzo, i seguenti virus sono stati trovati in ordine decrescente su 148 maschere indossate dal personale medico: Adenovirus, Bocavirus, virus respiratorio sinciziale e virus dell'influenza [87].

In questo senso, è anche problematico che l'umidità distribuisca questi potenziali agenti patogeni sotto forma di minuscole goccioline attraverso l'azione capillare sulla e nella maschera, per cui un ulteriore trasporto nel senso di contaminazione interna ed esterna può avvenire internamente ed esternamente attraverso gli aerosol ad ogni respiro [35]. A tale riguardo, è anche noto dalla letteratura che le maschere sono responsabili di una produzione proporzionalmente sproorzionata di particelle fini nell'ambiente sorprendentemente più pronunciata che per le persone senza maschere [98].

Si è dimostrato che tutti i soggetti con maschera hanno rilasciato nell'aria un numero significativamente maggiore di particelle più piccole della dimensione di 0,3-0,5 µm in ter-

mini percentuali rispetto alle persone senza maschera, sia quando respirano, parlano e tossiscono (maschere in tessuto, chirurgiche, N95, misurate con l'Aerodynamic Particle Sizer, APS, TS, modello 3329) [98]. L'aumento della detezione di rinovirus nelle indagini sentinella dell'RKI tedesco a partire dal 2020 [90] potrebbe essere un'altra indicazione di questo fenomeno, dato che in quell'anno le maschere sono state costantemente utilizzate dalla popolazione generale negli spazi pubblici.

3.13. Conseguenze epidemiologiche

I possibili effetti collaterali e i pericoli della protezione bocca-naso descritti in questo lavoro sono basati su studi con diversi tipi di maschere. Queste comprendono le maschere professionali del tipo maschera chirurgica e N95/KN95 (equivalente FFP2) comunemente usate nella vita quotidiana, ma anche le maschere comunitarie in tessuto che sono state sempre più utilizzate all'inizio. Nel caso di N95, la N sta per NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health degli Stati Uniti), e 95 indica la capacità di filtraggio del 95% delle particelle fini fino ad almeno $0,3 \mu\text{m}$ [82].

Un rischio significativo dell'uso della maschera nella popolazione generale è la creazione di un **falso senso di sicurezza per quanto riguarda la protezione contro le infezioni virali**, soprattutto in termini di una forte autoprotezione falsamente presunta. Attraverso un comportamento sciatto di noncuranza verso i rischi di infezione non solo possono venire trascurati gli aspetti di controllo delle fonti, ma anche insorgere altri svantaggi. Anche se ci sono alcuni resoconti professionali positivi sull'uso diffuso delle maschere nella popolazione generale [111], la maggior parte dei resoconti scientifici seri ed evidenti arriva alla conclusione che dall'obbligo generale di indossare maschere viene trasmesso un falso senso di sicurezza [4,5]. Questo porta però a trascurare quelle misure che, secondo l'OMS, hanno un livello di evidenza più alto dell'uso della maschera: spaziatura e igiene delle mani [2,112]. I ricercatori, in ambito sperimentale, hanno potuto fornire evidenze statisticamente significative di un falso senso di sicurezza e di un comportamento più temerario quando si indossano le maschere [112].

Le autorità, in molti Paesi, hanno informato i loro cittadini all'inizio della pandemia, nel marzo 2020, che le persone senza sintomi non dovevano usare una maschera medica, poiché questo creava un falso senso di sicurezza [113]. Alla fine la raccomandazione è stata cambiata in molti paesi. La Germania ha nondimeno sottolineato che i portatori di certi tipi di maschere, come le maschere di tessuto comunemente usate (maschere comunitarie), non possono contare su di esse per proteggere loro o altri dalla trasmissione della SARS-CoV-2 [114].

La comunità scientifica, tuttavia, si lamenta non solo della mancanza di prove per le maschere di tessuto nel contesto di una pandemia [16,110], ma anche dell'alta permeabilità delle maschere di tessuto alle le particelle e il potenziale rischio di infezione che comportano [108,109].

Le maschere di tessuto ordinarie con una penetrazione del 97% di particelle di dimensioni $\geq 0,3 \mu\text{m}$ sono opposte alle maschere mediche di tipo chirurgico con una

penetrazione del 44%. Al contrario, la **maschera N95** in esperimento di laboratorio ha un tasso di penetrazione **inferiore allo 0,01% per le particelle $\geq 0,3\mu\text{m}$** . [108,115]

Come impostazione clinica negli ospedali e negli ambulatori le linee guida dell'OMS racco-mandano unicamente maschere chirurgiche per l'intero trattamento del paziente, con virus dell'influenza, ad eccezione dei provvedimenti che generano fortemente aerosol, per i quali sono poi suggerite maschere a filtraggio più fine del tipo N95. Tuttavia, l'appro-vazione da parte dell'OMS di specifici tipi di maschera non è interamente basata sull'evidenza, a causa della mancanza di studi di alta qualità nel settore sanitario [108,109,116,117].

In un esperimento di laboratorio (studio di livello di prova IIa), è stato dimostrato che sia le **maschere chirurgiche che le maschere N95 erano carenti nella protezione contro la SARS-CoV-2** e i virus influenzali, usando aerosol senza virus [118]. In questo studio, la maschera N95 (FFP2-equivalente) si è comportata significativamente meglio (8-12 volte più efficace) della maschera chirurgica nella protezione, ma nessuno dei due tipi di maschera ha stabilito una protezione affidabile, generata da ipotesi, contro i virus Corona e influenzali. Entrambi i tipi di maschera potevano essere penetrati senza ostacoli da particelle di aerosol con un diametro da 0,08 a 0,2 μm . Sia gli **agenti patogeni SARS-CoV-2 con una dimensione da 0,06 a 0,14 μm** [119] che i virus dell'influenza con 0,08 a 0,12 μm sono fatalmente ben al di sotto delle dimensioni dei pori della maschera [118].

La capacità di filtraggio della maschera N95 fino a 0,3 μm [82] non è solitamente raggiunta dalle maschere chirurgiche e dalle maschere comunitarie. Si suppone tuttavia che le goccioline di aerosol, che hanno un diametro da 0,09 a 3 μm , servano da mezzo di trasporto per i virus. Questi penetrano al 40% anche le maschere mediche. Spesso c'è anche una scarsa aderenza tra il viso e la maschera, il che compromette ulteriormente la loro funzione e sicurezza [120]. L'**accumulo di gocce di aerosol sulla maschera è problematico**. Esse non solo raccolgono le nanoparticelle come i virus [6], ma seguono il flusso d'aria durante l'inalazione e l'esalazione e provvedono all' ulteriore loro **trasferimento**. Inoltre per le **goccioline di aerosol** è stato descritto un **processo di degrado** di tipo fisico a temperature crescenti, come avviene anche sotto la protezione bocca-naso [15,44,85]. Questo processo può portare a una diminuzione della dimensione delle goccioline d'acqua fino al diametro di un virus [121,122].

Le **maschere filtrano** le goccioline di aerosol più grandi, **non possono però trattenere i virus stessi, e le goccioline di aerosol più piccole di 0,2 μm potenzialmente contenenti virus**, e quindi non possono fermare la diffusione dei virus [123].

Di conseguenza, studi comparativi in vivo di maschere N95 e chirurgiche non hanno mostrato alcuna differenza significativa nei tassi di infezione per i virus dell'influenza [124,125].

Mentre questo è in contrasto con incoraggianti risultati di laboratorio in vitro con aerosol privi di virus, in condizioni non naturali, anche con maschere di tessuto [126], va notato che in condizioni naturali in vivo, le promettenti funzioni di filtraggio basate sull'effetto elettrostatico delle maschere di tessuto diminuiscono rapidamente anche sotto l'aumento dell'umidità [127]. Un test di laboratorio tessile svizzero su varie maschere disponibili sul mercato per il grande pubblico ha recentemente confermato che la maggior parte dei tipi di maschere filtra gli aerosol in modo insufficiente. Per le maschere di tessuto riuti-

lizzabili, l'efficienza di filtrazione secondo la norma EN 149 per le particelle di dimensione 1µm era sempre inferiore al 70%, per tutti i tipi di maschere testate, tranne una. Per le maschere usa e getta, solo la metà degli otto tipi di maschera testati sono stati abbastanza efficienti nel filtrare per trattenere il 70% delle particelle di dimensioni 1µm [128].

Un nuovo studio sperimentale ha anche dimostrato che tutte le persone che indossano **maschere (chirurgiche, N95, maschere di tessuto) rilasciano nell'aria, significativamente e in una percentuale maggiore, particelle più piccole, di dimensioni da 0,3 µm a 0,5 µm** rispetto alle persone senza maschera, sia quando respirano, parlano e tossiscono [98]. Stando a questo studio, le **maschere** agiscono come **nebulizzatori** e contribuiscono alla produzione di aerosol molto fini. Ma per motivi fisici, come è noto, le particelle più piccole si diffondono più velocemente e più lontano di quelle più grandi. Di particolare interesse in questo studio sperimentale comparativo è stata la scoperta che un soggetto di prova che indossa una maschera di tessuto a strato singolo durante la respirazione è stato in grado di rilasciare complessivamente finanche il 384% in più di particelle (di varie dimensioni) rispetto a una persona senza maschera [98].

Non sono solo le suddette stesse debolezze funzionali delle maschere a creare problemi, ma anche il loro uso. Questo aumenta il rischio di un falso senso di sicurezza.

Quindi, secondo la letteratura, nell'**uso delle maschere errori sono commessi** sia dagli operatori sanitari che dai laici, poiché un uso igienicamente corretto della maschera non è affatto intuitivo. Complessivamente, il 65% degli operatori sanitari e ben il 78% della popolazione generale usano le maschere in modo scorretto [116]. Sia con le maschere chirurgiche che con le maschere N95, la conformità alle regole d'uso è pregiudicata, e non adeguatamente rispettata da chi le indossa, a causa del **ridotto comfort d'uso**, per **fastidi per il calore** e irritazioni cutanee. [29,35,116,129]. Questo è aggravato dall'accumulo di anidride carbonica dovuto allo spazio morto (specialmente sotto le maschere N95) con il conseguente mal di testa descritto [19,27,37,66-68,83]. L'aumento della frequenza cardiaca, il prurito e la sensazione di umidità [15,29,30,35,71] portano anche a una **riduzione della sicurezza e della qualità durante l'uso** (vedi anche effetti collaterali e rischi per la salute sociale e professionale). È per questo che le **maschere (quotidiane) nella popolazione in generale**, che non è in grado neanche approssimativamente di imitare le rigide regole d'igiene degli ospedali e degli studi medici, sono addirittura considerate un rischio generale d'infezione: la presunta sicurezza diventa così un **rischio per la sicurezza stessa** [5].

Una meta-analisi commissionata dall'OMS di livello di evidenza Ia non è riuscita a dimostrare un effetto delle maschere nella prevenzione della pandemia del virus dell'influenza [130]. Nessuna riduzione della trasmissione di infezioni influenzali confermate in laboratorio è stata dimostrata in 14 studi randomizzati e controllati. A causa delle dimensioni simili e dei percorsi di distribuzione delle specie di virus (Influenza e Corona, vedi sopra), i dati possono essere trasferiti anche a SARS-CoV-2 [118]. Tuttavia, in uno studio la combinazione di un uso occasionale della maschera con un adeguato lavaggio delle mani ha portato a una leggera riduzione delle infezioni per l'influenza [131]. Ma, poiché in questo studio non è stata realizzata una separazione tra igiene delle mani e

maschere, è più probabile che l'effetto protettivo sia dovuto all'igiene delle mani alla luce dei dati citati [131].

Un grande studio comparativo prospettico danese, pubblicato di recente, che ha confrontato i portatori di maschera e le persone senza maschera per quanto riguarda i loro tassi di infezione da SARS-CoV2, non ha potuto dimostrare alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi [132].

3.14. Effetti collaterali e rischi pediatrici

I bambini sono particolarmente vulnerabili e possono avere maggiori probabilità di ricevere un trattamento inappropriato o un danno aggiuntivo. Si può supporre che i potenziali effetti negativi della maschera descritti per gli adulti siano tanto più validi per i bambini (vedi dalla sezione 3.1. alla sezione 3.13: danni interni fisiologici, neurologici, psicologici, psichiatrici, dermatologici, otorinolaringoiatrici, dentali, sociologici, occupazionali e sociosanitari, microbiologici ed epidemiologici e anche figure 2 e 3).

In questo contesto, bisogna prestare particolare attenzione alla respirazione dei bambini, che rappresenta una variabile fisiologica critica e vulnerabile a causa della maggiore richiesta di ossigeno, della maggiore suscettibilità all'ipossia del SNC, della minore riserva respiratoria, delle vie aeree più piccole con un maggiore aumento della resistenza quando il lumen è ristretto, e del riflesso di immersione dovuto alla stimolazione del naso e del labbro superiore, con il rischio di arresto respiratorio a bradicardia in caso di carenza di ossigeno.

Le maschere attualmente utilizzate per i bambini sono esclusivamente maschere per adulti fabbricate in dimensioni geometriche più piccole e non sono né appositamente testate né approvate per questo scopo [133].

In una ricerca sperimentale britannica, le maschere hanno portato frequentemente a **sensazioni di calore** ($p < 0,0001$) e a **problemi respiratori** ($p < 0,03$) in 100 bambini in età scolare tra gli 8 e gli 11 anni, soprattutto sotto stress, motivo per cui le protezioni sono state rimosse dal 24% dei bambini sotto stress fisico [133]. I criteri di esclusione per questo esperimento con la maschera erano **malattie polmonari, problemi cardiovascolari e claustrofobia** [133].

In uno studio sperimentale di livello Ib, pubblicato nella rinomata rivista "Nature", gli scienziati di Singapore hanno potuto dimostrare un aumento dei livelli di CO₂ in- ed espirati in 106 bambini dai sette ai quattordici anni durante solo 5 minuti di applicazione della maschera FFP2, il che indica una fisiologia respiratoria disturbata [26]. Inoltre, l'alterazione della fisiologia respiratoria può avere conseguenze a lungo termine rilevanti per la malattia nei bambini. Livelli di CO₂ leggermente elevati sono noti per causare un aumento della frequenza cardiaca, un aumento della pressione sanguigna, mal di testa, affaticamento e concentrazione compromessa [38].

Le seguenti condizioni sono state elencate come criteri di esclusione per l'uso della maschera [26]: qualsiasi **malattia cardiopolmonare**, incluse ma non limitata a: Asma, bronchite, fibrosi cistica, difetti cardiaci congeniti, enfisema; qualsiasi **patologia che possa essere aggravata dall'esercizio fisico**, inclusa ma non limitata a: asma da sforzo, infezioni del tratto respiratorio inferiore (polmonite, bronchite nelle ultime 2 settimane), disturbi

d'ansia, diabete, ipertensione o epilessia/condizioni correlate all'attacco; **qual-siasi disabilità fisica dovuta a una condizione medica, ortopedica o neuromuscolare**; qualsiasi **malattia delle vie respiratorie superiori** o rinite sintomatica (ostruzione nasale, naso che cola o starnuti); **qualsiasi malattia con deformità** che interferisce con l'adattamento della maschera (es. Per esempio, aumento dei peli sul viso, deformità cranio-facciali, ecc.)

È anche importante sottolineare i possibili effetti delle maschere nei disturbi neurologici, come descritto in precedenza nella relativa sezione (sezione 3.3).

Sia le maschere che gli schermi facciali hanno causato ansia nel 46% dei bambini (37 su 80) in uno studio scientifico. Se ai bambini viene data la possibilità di scegliere se il medico che li esamina debba indossare una maschera, la rifiutano in ben il 49% e, insieme ai loro genitori, preferiscono che il medico indossi una visiera (statisticamente significativo con $p < 0,0001$) [134].

Un recente studio osservazionale su decine di migliaia di bambini con la maschera in Germania ha permesso ai ricercatori di obiettivare le denunce di **mal di testa** (53%), **difficoltà di concentrazione** (50%), **perdita di allegria** (49%), **difficoltà di apprendimento** (38%) e **esaurimento** nel 37% dei 25.930 bambini valutati. Tra i bambini osservati, il **25%** presentava un'**ansia** di nuova insorgenza e anche **incubi** [135]. Nei bambini, le maschere contribuiscono a mantenere ulteriormente gli scenari di minaccia generati dall'ambiente, in alcuni casi persino a intensificarli ulteriormente e in questo modo si acuisce lo stress esistente (presenza di paure subconscie) [16,35,136,137].

Questo, a sua volta, può portare a un aumento delle malattie psicosomatiche e di quelle legate allo stress [74,75]. Secondo una valutazione, il 60 % dei portatori di maschere aveva livelli di stress del grado più alto 10 su una scala da 1 a un massimo di 10. Meno del 10 % dei portatori di maschere intervistati aveva un livello di stress inferiore a 8 su un possibile 10 [74]. Poiché i bambini sono considerati un gruppo speciale, l'OMS nell'agosto 2020 ha anche emesso, sull'uso delle maschere nei bambini nella comunità, una linea guida separata, nella quale fa notare esplicitamente, considerate le limitate conoscenze dei politici e delle autorità nazionali, che l'utilità dell'uso della maschera nei bambini deve essere valutata rispetto ai potenziali danni associati all'uso della maschera, compresi la fattibilità e il fastidio, nonché le considerazioni sociali e di comunicazione [100]. Secondo gli esperti, le maschere bloccano le basi della comunicazione umana e lo scambio di emozioni e non solo ostacolano l'apprendimento, ma privano anche i bambini degli effetti positivi del sorriso, del riso e della mimica emotiva [42]. L'efficacia delle mascherine nei bambini nel contesto della protezione dai virus è controversa, e non esistono evidenze che ne giustifichino l'uso diffuso; a questo sono pervenuti anche gli scienziati dell'Università tedesca di Brema nei loro documenti di tesi 2.0 e 3.0 [138].

3.15. Impatti sull'ambiente

Secondo le stime dell'OMS di un fabbisogno di 89 milioni di maschere al mese, durante la pandemia Corona la loro produzione globale continuerà ad aumentare conseguentemente [139]. A causa della composizione, per esempio, delle maschere chirurgiche monouso, con polimeri come: polipropilene, poliuretano, poliacrilonitrile, polistirene, policarbona-

to, polietilene e poliestere [140], in mancanza di strategie di riciclaggio e smaltimento soprattutto fuori dall'Europa, si può andare a finire in una crescente sfida globale, anche sotto gli aspetti ambientali [139].

I polimeri monouso menzionati sono stati identificati come una significativa fonte di inquinamento, da plastica e particelle di plastica, di tutti i cicli dell'acqua fino all'ambiente marino [141]. Un fattore significativo di pericolo per la salute è l'apporto, nella catena alimentare, dei rifiuti delle maschere degradati in microplastiche. Analogamente, i rifiuti macroscopici contaminati delle maschere monouso - soprattutto prima del degrado microscopico - rappresentano un ulteriore mezzo di diffusione di microbi (protozoi, batteri, virus, funghi) in termini di patogeni invasivi [86-89,142].

Anche il corretto smaltimento del materiale delle maschere quotidiane biologicamente contaminato è insufficientemente regolamentato nei paesi occidentali.

4. Discussione

Gli effetti potenzialmente incisivi e indesiderati riscontrati in settori multidisciplinari concretizzano la portata generale delle decisioni globali sulla protezione bocca-naso nell'ampio pubblico nel contesto della risposta alle pandemie. Secondo la letteratura trovata, ci sono effetti avversi chiari e scientificamente riscontrati della maschera sia a livello psicologico che sociale e fisico, per chi la indossa.

Né le istituzioni superiori come l'OMS o l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), né quelle nazionali come il CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) o l'RKI (Robert Koch-Institut) tedesco, comprovano con dati scientifici solidi un effetto positivo delle maschere nel pubblico (nel senso di un tasso ridotto di diffusione del COVID-19 nella popolazione) [2,4,5].

Nonostante lo standard scientificamente stabilito della Evidence Based Medicine, le autorità sanitarie nazionali e internazionali hanno dato le loro valutazioni teoriche sull'uso delle maschere negli spazi pubblici, anche se l'obbligo della maschera dà una **sen-sazione ingannevole di sicurezza** [5,112,143].

Dal punto di vista epidemiologico delle infezioni, nell'uso quotidiano le maschere sia dalla parte interna che esterna comportano il rischio di autocontaminazione di chi le indossa, anche attraverso le mani contaminate [5,16,88]. Inoltre, le maschere sono impregnate di aria espirata, che potenzialmente accumula agenti infettivi dal rinofaringe e anche dall'aria ambiente sull'esterno e all'interno della maschera. A questo proposito vanno men-zionati sia i batteri e i funghi che causano infezioni particolarmente gravi [86,88,89], sia i virus [87]. L'insolito aumento di rilevamento di rinovirus negli studi sentinella del RKI tedesco dal 2020 [90] potrebbe essere indice di questo fenomeno. Sarebbe quindi auspicabile un chiarimento attraverso ulteriori indagini.

Le maschere, quando sono usate dal pubblico, sono considerate dagli scienziati un rischio di infezione perché le regole igieniche standardizzate degli ospedali non possono essere seguite dal pubblico in generale [5]. Per di più, i portatori di maschere (chirurgiche, N95,

maschere di tessuto) espirano relativamente più particelle minuscole (dimensioni da 0,3 a 0,5 μm) rispetto alle persone senza maschera, e il parlare più forte sotto le maschere amplifica ulteriormente da parte di chi indossa la maschera questa maggiore generazione di aerosol fine (effetto nebulizzatore) [98].

La storia moderna mostra che già nelle pandemie influenzali del 1918-1919, 1957-58, 1968, 2002, nella SARS 2004-2005, così come nell'influenza 2009, le maschere di uso quotidiano non hanno raggiunto il successo sperato nella lotta contro gli scenari di infezione virale [67,144]. Le esperienze hanno portato a studi scientifici che descrivono già nel 2009 che le maschere non dimostrano alcun effetto significativo per quanto riguarda i virus in uno scenario quotidiano [129,145].

Anche più tardi, gli scienziati e le istituzioni hanno valutato le maschere come inadatte a proteggere in modo sicuro l'utente dalle infezioni respiratorie virali [137,146,147]. Anche nell'uso ospedaliero, le maschere chirurgiche non hanno forti prove di protezione contro i virus [67].

Nata originariamente dalla ragionevole concezione di proteggere le ferite dall'alito dei chirurghi e dalla contaminazione delle gocce batteriche [144,148,149], la maschera è stata visibilmente **utilizzata impropriamente**, con un uso quotidiano popolare largamente inappropriato, soprattutto in Asia negli ultimi anni [150].

Significativamente, il sociologo Beck ha descritto la maschera come un **cosmetico del rischio** già nel 1992 [151]. Purtroppo, la maschera è insita in un circolo vizioso: a rigore, protegge solo simbolicamente e allo stesso tempo rappresenta la paura del contagio. Questo fenomeno sarebbe rafforzato dalla paura collettiva - sempre alimentata dai media popolari [137].

Al giorno d'oggi, la maschera rappresenta un quasi **supporto psicologico** per la popolazione generale durante la pandemia del virus, garantendo loro un'ulteriore libertà di movimento senza paura. La raccomandazione di usare maschere nel senso di "controllo alla fonte" non per autoprotezione ma per "altruismo" [152] è anche molto popolare tra le autorità e la popolazione di molti paesi. Che la maschera sia raccomandata, nel contesto dell'attuale pandemia, non solo da un punto di vista puramente infettivologico è anche evidente dai possibili vantaggi menzionati dall'OMS dell'uso di maschere da parte di persone sane nel pubblico in generale. In particolare, viene menzionata una ridotta potenziale stigmatizzazione di chi indossa la maschera, la sensazione di un contributo dato alla prevenzione della diffusione del virus e il richiamo a rispettare altre misure [2]. In questo contesto non va dimenticato che dati molto recenti, tuttavia, indicano che il **riscontro dell'infezione da SARS-CoV-2 non sembra essere direttamente dipendente dall'uso diffuso della maschera**, dato che i gruppi esaminati in uno studio comparativo retrospettivo (infetti da Sars-CoV-2 e non infetti) non differivano nella loro abitudine di usare le maschere: circa il 70% dei soggetti di entrambi i gruppi indossava sempre le maschere e un 14,4% di loro frequentemente [143].

Nell'ambito di uno studio prospettico sull'uso delle maschere, condotto su circa 6000 partecipanti in Danimarca e pubblicato nel 2020, gli scienziati non hanno quindi trovato **alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda i tassi di infezione da SARS-CoV-2 confrontando il gruppo di 3030 portatori di maschere con i 2994 partecipanti allo studio senza maschera** ($p=0,38$) [132].

Di fatto, nel contesto delle infezioni virali, le maschere sembrano essere non solo meno efficaci di quanto si pensi, ma anche non esenti da effetti collaterali indesiderati di tipo biologico, chimico, fisico e psicologico [67].

Alcuni esperti lamentano di conseguenza che una non professionalità ben intenzionata può essere piuttosto pericolosa [6].

I colleghi dermatologi sono stati a volte i primi a descrivere i frequenti effetti avversi dell'uso della maschera nelle maggiori collettività. Semplici effetti fisici, chimici e biologici diretti delle maschere con aumenti di temperatura, umidità e irritazione meccanica hanno causato l'acne fino al 60% dei portatori [37,71-73,85]. Altre conseguenze significativamente documentate sono state l'eczema, i danni alla pelle e la funzione di barriera cutanea complessivamente compromessa [37,72,73].

Questi effetti diretti dell'applicazione della maschera sono un'importante indicazione di ulteriori effetti dannosi, anche per quanto riguarda altri sistemi di organi.

Nel nostro lavoro, scientificamente validato, abbiamo identificato anche numerosi effetti avversi statisticamente significativi delle maschere in varie branche della medicina, soprattutto per quanto riguarda un'influenza dirompente sul processo altamente complesso della respirazione, con effetti negativi sulla fisiologia respiratoria e il metabolismo dei gas del corpo (vedi figure 2 e 3).

La fisiologia respiratoria e gli scambi gassosi giocano però un ruolo chiave nel mantenimento di un equilibrio sano nel corpo umano [136,153].

Secondo gli studi che abbiamo trovato, **un volume di spazio morto quasi raddoppiato** indossando una maschera e la **resistenza respiratoria più che raddoppiata (Figura 3)** [59-61] portano a una re-inspirazione di anidride carbonica a ogni ciclo respiratorio [16-18,39,83] con - nelle persone sane soprattutto - un marginale, ma parzialmente anche patologico nelle persone malate, **aumento della pressione parziale dell'anidride carbonica (PaCO₂)** nel sangue [25,34,58]. Secondo gli studi primari trovati, questi cambiamenti contribuiscono di riflesso a un aumento della **frequenza e della profondità respiratoria** [21,23,34,36] con un corrispondente **aumento del lavoro dei muscoli respiratori** attraverso meccanismi di feedback fisiologici [31,36]. Non si tratta quindi, come inizialmente supposto, di un training totalmente positivo con l'uso della maschera.

Questo spesso aumenta la sommersa **caduta della saturazione di ossigeno SpO₂** nel sangue [23,28-30,32] già ridotta dall'aumento del volume dello spazio morto e dall'aumento della resistenza respiratoria [18,31].

L'eventuale complessivo e misurabile **calo della saturazione di ossigeno O₂** del sangue da un lato [18,23,28-30,32], e l'**aumento dell'anidride carbonica (CO₂)** dall'altro [13,15,19,21-28], contribuiscono a un aumento della risposta noradrenergica allo stress, con **aumento della frequenza cardiaca** [29,30,35] e **della frequenza respiratoria** [15,21,23,34], in alcuni casi anche a un significativo **aumento della pressione sanguigna** [25,35].

Negli individui inclini al panico, l'**attivazione simpatica noradrenergica** indotta dallo stress può essere in parte mediata direttamente attraverso il meccanismo dell'anidride carbonica (CO₂) al *locus coeruleus* nel tronco encefalico [39,78,79,153], ma anche nel modo usuale attraverso i neuroni chemosensibili del *nucleus solitarius* nel tronco encefalico [136,154]. Il nucleo solitario (136) si trova nella parte più profonda del tronco encefalico

(midollo allungato), una porta di accesso al controllo neurale respiratorio e circolatorio [154]. La diminuzione dei livelli di ossigeno (O_2) nel sangue provoca anche l'attivazione dell'Asse Simpatico attraverso i chemorecettori nelle carotidi [155,156].

Anche i cambiamenti sommersi nei gas sanguigni, come quelli provocati quando si indossa una maschera, provocano reazioni di questi corpi regolatori nel sistema nervoso centrale. Le maschere innescano quindi reazioni dirette in importanti centri di controllo del cervello interessato attraverso minimi cambiamenti di gas sanguigni di ossigeno e anidride carbonica nel sangue di chi le indossa [136,154,155].

Una connessione tra la respirazione disturbata e le malattie cardiorespiratorie, come la pressione alta, l'apnea del sonno e la sindrome metabolica è stata scientificamente provata [56,57]. A questo proposito stranamente la **diminuzione dei livelli ematici di ossigeno/ O_2** e anche l'**aumento dei livelli ematici di anidride carbonica/ CO_2** sono considerati come principali fattori scatenanti della reazione allo stress del Simpatico [38,136]. I citati neuroni chemiosensibili del Nucleus solitarius nel tronco cerebrale sono considerati i principali centri di controllo responsabili [136,154,155]. Gli effetti clinici dell'uso prolungato della maschera sarebbero quindi una possibile intensificazione delle croniche reazioni di stress e delle influenze negative sul metabolismo in direzione della sindrome metabolica. Gli studi sulle maschere che abbiamo trovato mostrano che tali cambiamenti di gas respiratori, rilevanti per la malattia (O_2 e CO_2) [38,136], vengono già raggiunti con l'indossare una protezione bocca-naso [13,15,18,19,21-34].

La correlazione tra ipossia, reazioni del Simpatico e rilascio di leptina è scientificamente nota [136].

È importante anche la combinazione della **respirazione con l'influenza su altre funzioni corporee** [56,57], compresa la **psiche, con la generazione di emozioni positive e della pulsione** [153]. Le ultime scoperte della ricerca neuropsicobiologica indicano che la respirazione non è solo una funzione regolata da variabili fisiche per il controllo della stessa (meccanismo di feedback), ma piuttosto influenza indipendentemente i centri cerebrali di livello superiore e quindi aiuta anche a modellare le funzioni e le reazioni psicologiche e di altro tipo [153,157,158].

Poiché le maschere ostacolano la respirazione di chi le indossa e la accelerano, funzionano completamente contro i principi della respirazione salutare [56,57] della medicina olistica e dello yoga. Secondo le ultime ricerche, una respirazione indisturbata è essenziale per i sentimenti di felicità e per una sollecitazione sana [157,159], ma le maschere agiscono contro questo.

Il risultato di cambiamenti significativi nei gas sanguigni verso l'ipossia (diminuzione della saturazione di ossigeno) e l'ipercapnia (aumento della concentrazione di anidride carbonica) attraverso le maschere ha il potenziale di influenzare l'organismo umano in modo clinicamente rilevante, anche senza superare i limiti normali.

Secondo le ultime scoperte scientifiche, gli spostamenti dei gas sanguigni in direzione dell'ipossia e dell'ipercapnia non solo hanno un'influenza sulle reazioni immediate, psicologiche e fisiologiche descritte a livello macroscopico e microscopico, ma anche sull'espressione genica e sul metabolismo a livello molecolare cellulare in molte cellule del corpo. Attraverso questo, l'**intervento drastico e dirompente delle maschere nella fisiologia del corpo** diventa chiaro anche fino al livello cellulare, per esempio nel-

l'attivazione dell'**HIF (Hypoxia Induced Factor)** attraverso sia l'ipercapnia che gli effetti simili all'ipossia [160]. HIF è un fattore di trascrizione che regola la fornitura di ossigeno cellulare e attiva vie di segnalazione rilevanti per le risposte adattative. Per esempio, HIF inibisce le cellule staminali, promuove la crescita delle cellule tumorali e i processi infiammatori [160].

Di conseguenza, **sulla base degli effetti di ipossia e ipercapnia dovuti alla maschera**, descritti in modo completo per la prima volta in questo studio, si possono ipotizzare **potenziali influssi perturbatori fino al livello intracellulare (HIF-a)**, soprattutto per l'uso prolungato ed eccessivo delle maschere. Così, oltre alla reazione di stress cronico vegetativo nei portatori di maschere, convogliata attraverso i centri cerebrali, è probabile che ci sia anche un'influenza sfavorevole sul metabolismo a livello cellulare. Con la prospettiva di un uso continuo della maschera nella vita quotidiana, questo apre anche un interessante campo di ricerca per il futuro.

Che l'esposizione prolungata a livelli di CO₂ latentemente elevati e a composizioni sfavorevoli dell'aria respirabile abbia effetti di favoreggiamento della malattia è stato riconosciuto da tempo. Già nel 1983, l'OMS ha descritto la "Sick Building Syndrome" come una condizione in cui gli occupanti di un edificio subiscono effetti acuti rilevanti per la malattia che aumentano con il tempo di occupazione, senza cause o malattie specifiche [161, 162]. La sindrome colpisce le persone che passano la maggior parte del loro tempo in ambienti chiusi, spesso con livelli di CO₂ impercettibilmente elevati, e sono inclini a sintomi come aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sanguigna, mal di testa, affaticamento e difficoltà di concentrazione [38,162].

Alcuni dei disturbi descritti negli studi sulle maschere che abbiamo trovato (tabella 1) sono sorprendentemente simili a quelli della Sick-Building Syndrome [161]. Anche la temperatura, il contenuto di anidride carbonica dell'aria, il mal di testa, le vertigini, la sonnolenza e il prurito giocano un ruolo nella Sick-Building Syndrome. Da un lato, le maschere stesse potrebbero essere responsabili degli effetti descritti per la **Sick-Building Syndrome** quando vengono usate per un periodo di tempo prolungato. D'altra parte, se indossate in edifici con aria condizionata, le maschere potrebbero intensificare ulteriormente questi effetti, specialmente quando sono obbligatorie negli edifici.

Nondimeno, in alcuni studi [21,31,34] è stata riscontrata una tendenza verso valori più alti di pressione sanguigna sistolica nei portatori di maschera, ma la significatività statistica è stata trovata solo in due studi [25,35].

Abbiamo pure trovato correlate al porto della maschera prove nettamente più significative di aumento della frequenza cardiaca, mal di testa, esaurimento e problemi di concentrazione (Figura 2), il che richiama l'attenzione sulla rilevanza clinica dell'uso della maschera.

Secondo i risultati e le scoperte scientifiche, le maschere hanno misurabili effetti avversi non solo sulle persone sane ma anche su quelle malate, e la loro rilevanza potrebbe aumentare con la durata dell'uso [69].

Sono necessarie ulteriori ricerche per far luce sulle conseguenze a lungo termine di un uso diffuso della maschera con ipossia e ipercapnia latenti ("subthreshold hypoxia") nella popolazione generale, anche per quanto riguarda i possibili effetti aggravanti delle ma-

lattie cardiorespiratorie da civilizzazione, come ipertensione, apnea notturna e sindrome metabolica.

Il livelli già spesso elevati di anidride carbonica (CO₂) nel sangue nelle persone in sovrappeso, nei pazienti con apnea del sonno e nei pazienti con sovrapposizione di BPCO potrebbero aumentare ulteriormente con l'uso quotidiano delle maschere. Per questi pazienti (anche senza maschere) sono associati all'ipercapnia nel corso della giornata non solo un alto BMI (indice di massa corporea), ma anche l'apnea del sonno [19,163]. Per loro l'ipercapnia significa un aumento del rischio di malattie gravi con una maggiore morbilità, che potrebbe poi essere ulteriormente aumentato dall'uso eccessivo della maschera [18,38].

Gli effetti di attivazione dello stress del Simpatico legati all'ipercapnia nelle donne sono anche dipendenti dalla fase del ciclo. Controllata da un meccanismo di progesterone, la reazione del sistema simpatico, misurata dall'aumento della pressione sanguigna nella fase luteale, è significativamente più forte [164]. È possibile che questo determini anche diverse sensibilità delle donne sane e malate agli effetti indesiderati della maschera associati a un aumento dell'anidride carbonica (CO₂).

In questo studio si sono potuti riscontrare anche in individui più giovani e sani i cambiamenti fisici e psicologici avversi causati dalle maschere. I parametri fisici e chimici per lo più non superavano i valori normali, ma **spesso tendevano verso intervalli patologici con misure statisticamente significative** ($p < 0,05$). Questi erano accompagnati da **menomazioni fisiche (Figura 2)**. Gli stimoli sommersi sono noti per essere in grado di produrre cambiamenti patologici se la loro azione si protrae nel tempo: non solo un alto dosaggio una tantum di una componente di disturbo, ma anche un'influenza cronicamente persistente e sommersa della stessa conduce spesso alla malattia [38,46-48,50-54]. Gli effetti fisici e chimici della maschera scientificamente ripetuti e misurabili erano **spesso accompagnati da disturbi soggettivi** e fenomeni fisiopatologici tipici. Il fatto che questi si **manifestino spesso simultaneamente e insieme** indica una sindrome dovuta alla maschera.

La figura 2 mostra i significativi cambiamenti fisiologici, psicologici, somatici e patologici generali dipendenti dalla maschera, e colpisce la loro frequente congiunta comparsa. Nell'ambito della valutazione quantitativa degli studi sperimentali, siamo stati effettivamente in grado di dimostrare una **correlazione statisticamente significativa degli effetti collaterali** osservati di **affaticamento e impoverimento di ossigeno con l'uso della maschera con $p < 0,05$** . Inoltre, negli studi scientifici abbiamo trovato un frequente, simultaneo e congiunto verificarsi di ulteriori effetti indesiderati (Figura 2). Associazioni statisticamente significative di tali effetti avversi che si verificano in combinazione sono già state descritte in studi primari [21,29].

Noi abbiamo rilevato una comparsa combinata del parametro fisico di aumento della temperatura sotto la maschera con il sintomo compromissione respiratoria in 7 degli 8 studi interessati (88%). Abbiamo trovato un risultato simile per la diminuzione della saturazione di ossigeno con la maschera e il sintomo compromissione respiratoria, con una individuazione sincrona in 6 dei 9 studi interessati (67%).

Abbiamo rilevato una comparsa combinata di aumento dell'anidride carbonica e di compromissione respiratoria N95 con l'uso della maschera in 9 degli 11 articoli scientifici (82%).

Abbiamo trovato un risultato simile per la diminuzione dell'ossigeno con l'uso di un respiratore N95 con contemporanea, congiunta comparsa in 8 degli 11 studi primari (72%).

L'uso di maschere N95 era anche associato a mal di testa in 6 dei 10 studi primari (60%).

Una comparsa combinata dei parametri fisici di aumento della temperatura e dell'umidità sotto le maschere è stata trovata addirittura al 100% in 6 dei 6 studi con misurazioni significative di questi parametri (Figura 2).

Poiché i sintomi sono stati descritti in combinazione nei portatori di maschere e non sono stati osservati isolatamente nella maggior parte dei casi, ci riferiamo ad essi - a causa della presentazione uniforme in numerosi articoli di diverse discipline - come **sindrome generale da esaurimento indotta da maschere (MIES)**.

Questa include i seguenti cambiamenti fisiopatologici e disturbi soggettivi, spesso statisticamente significativi ($p < 0,05$), che spesso si verificano in combinazione come descritto sopra (vedi sezione 3.1 a sezione 3.11, figure 2-4):

- **Aumento del volume dello spazio morto** [22,24,58,59]

(Figura 3, sezioni 3.1 e 3.2).

- **Aumento della resistenza respiratoria** [31,35,61,118]

(Figura 3, Figura 2: colonna 8).

- **Aumento dell'anidride carbonica nel sangue** [13,15,19,21-28]

(Figura 2: colonna 5).

- **Calo della saturazione di ossigeno nel sangue** [18,19,21,23,28-34]

(Figura 2: colonna 4).

- **Aumento della frequenza cardiaca** [15,19,23,29,30,35] (Figura 2: colonna 12).

- **Diminuzione della capacità cardiopolmonare** [31] (sezione 3.2).

- **Sensazione di esaurimento** [15,19,21,29,31,32-34,35,69] (Figura 2: colonna 14).

- **Aumento della frequenza respiratoria** [15,21,23,34] (Figura 2: colonna 9).

- **Difficoltà di respirazione e respiro corto** [15,19,21,23,25,29,31,34,35,71,85,101,133]

(Figura 2: colonna 13).

- **Cefalea** [19,27,37,66-68,83] (Figura 2: colonna 17).

- **Vertigini** [23,29] (Figura 2: colonna 16).

- **Sensazione di umidità e calore** [15,16,22,29,31,35,85,133] (Figura 2: colonna 7).

- **Sonnolenza (deficit neurologici qualitativi)** [19,29,32,36,37]

(Figura 2: colonna 15).

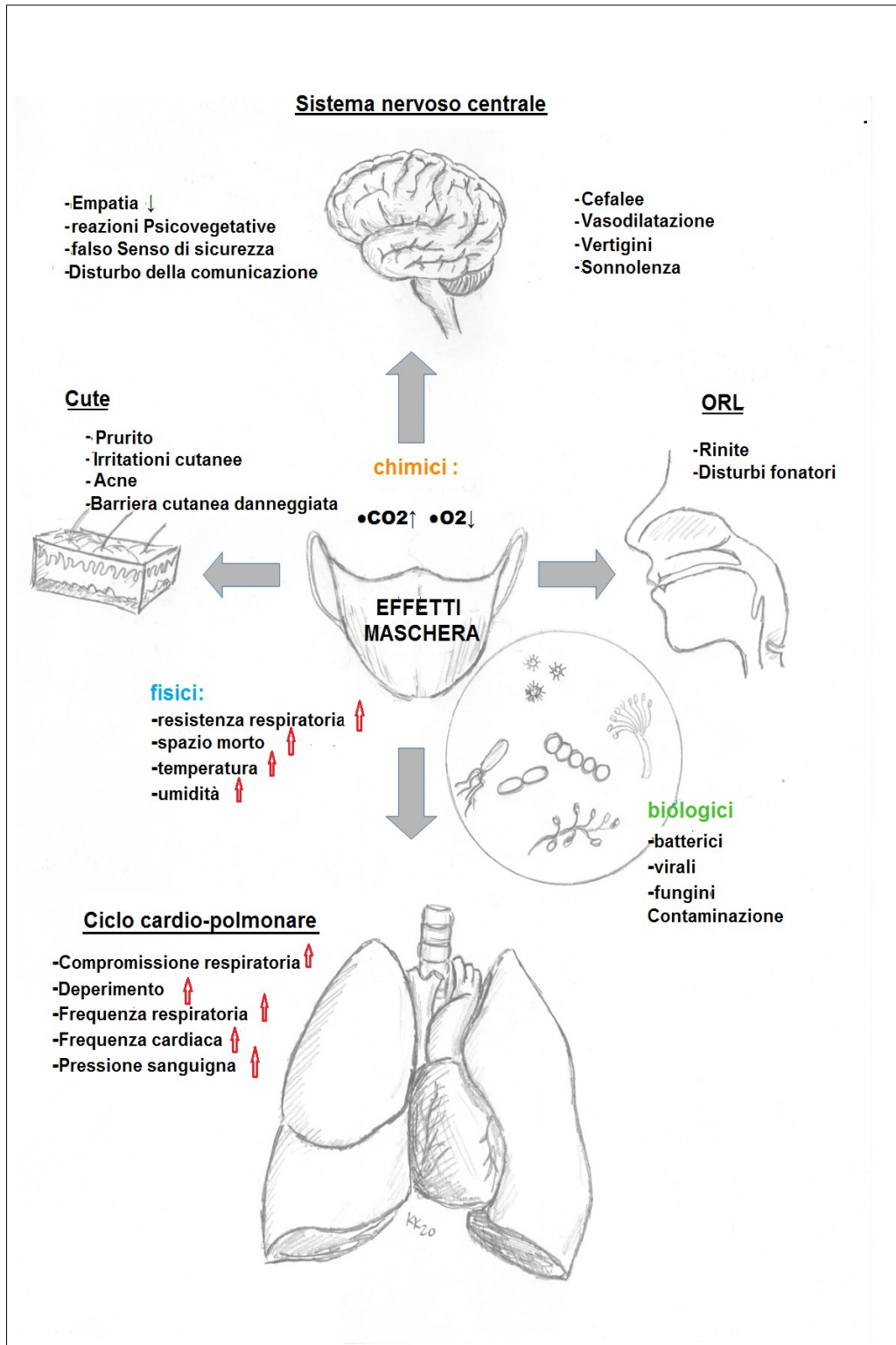
- **Diminuzione della percezione dell'empatia** [99] (Figura 2: colonna 19)

- **Funzione barriera della pelle compromessa con acne, prurito e lesioni cutanee**

[37,72,73] (Figura 2: colonna 20-22).

Dai risultati si può dedurre che gli effetti che spesso sono già chiari e descritti nelle persone sane sono tanto più pronunciati nelle persone malate perché, a seconda della gravità della malattia, i loro meccanismi di compensazione sono più deboli o addirittura esauriti.

Figura 4: Effetti avversi della maschera come componenti della MIES (Mask Induced Exhaustion Syndrome). Gli effetti chimici, fisici e biologici, così come le conseguenze sui Sistemi organici menzionati, sono tutti documentati nella letteratura scientifica trovata con risultati statisticamente significativi (Figura 2). Il termine *Sonnolenza* è usato qui per riassumere qualsiasi deficit neurologico qualitativo descritto nella letteratura scientifica esaminata.



Alcuni studi esistenti su e con pazienti con effetti patologici misurabili delle maschere sostengono questa ipotesi [19,23,25,34].

Inoltre, nella maggior parte degli studi scientifici il tempo di utilizzo delle maschere nel contesto delle misurazioni/indagini è stato significativamente più breve (in relazione al tempo totale di utilizzo e applicazione) rispetto a quello previsto per la popolazione generale secondo le attuali normative e prescrizioni pandemiche. I limiti di tempo di utilizzo sono oggi poco rispettati o consapevolmente scavalcati in un certo numero di settori, come già menzionato nella sezione 3.11 sulla salute sul lavoro.

I fatti menzionati consentono di concludere che i descritti effetti negativi delle maschere, soprattutto in alcuni dei nostri pazienti e nei soggetti molto anziani, con un uso prolungato potrebbero essere più gravi e sfavorevoli di quanto rappresentato in alcuni studi sulle maschere.

Potrebbe essere difficile anche il formulare - da un punto di vista medico - consigli a bambini e adulti che, a causa della pressione sociale (per indossare una maschera) e il desiderio di un senso di appartenenza, sopprimono i propri bisogni e interessi, fintanto che le ripercussioni delle maschere assumono palpabili dimensioni negative per la loro salute [76]. Perlomeno all'insorgenza di mancanza di respiro, sonnolenza o vertigini l'uso della maschera dovrebbe essere interrotto immediatamente [23,25]. Da questo punto di vista, sembra ragionevole che i decisori e le autorità forniscano informazioni, definiscano gli obblighi di istruzione e offrano una formazione adeguata ai datori di lavoro, agli insegnanti e alle altre persone che hanno un dovere di supervisione o di assistenza. Anche la conoscenza delle misure di primo soccorso potrebbe essere rinfrescata e ampliata di conseguenza in questo contesto.

Si consiglia agli anziani, ai pazienti ad alto rischio con malattie polmonari, malattie cardiache, alle donne incinte o ai pazienti con ictus di consultare un medico per discutere la sicurezza di una maschera N95, poiché il loro volume polmonare o le prestazioni cardiopolmonari possono essere ridotti [23]. È stata dimostrata statisticamente una correlazione tra l'età e l'insorgenza dei suddetti sintomi con l'uso della maschera [19].

I pazienti con ridotta funzione cardiopolmonare sono a maggior rischio di sviluppare una grave insufficienza respiratoria con l'uso della maschera, secondo la letteratura di riferimento [34]. Senza la possibilità di un continuo controllo medico, si può concludere che essi non dovrebbero indossare maschere senza uno stretto monitoraggio. L'American Asthma and Allergy Society ha già consigliato cautela nell'uso delle maschere nel contesto della pandemia di COVID 19 per le persone con malattie polmonari moderate e gravi [165].

Dato che le persone gravemente obese, con apnea del sonno e sovrapposizione di BPCO, sono note per essere inclini all'ipercapnia, esse rappresentano anche un gruppo a rischio per gravi effetti negativi sulla salute con l'uso estensivo della maschera [163]. Questo perché **il potenziale delle maschere di creare ulteriore ritenzione di CO₂** può non solo avere un effetto perturbante sui gas sanguigni e sulla fisiologia respiratoria dei malati, ma può anche portare a lungo termine a ulteriori gravi effetti negativi sulla salute. È interessante notare che in un esperimento su animali, un aumento di CO₂ con ipercapnia porta alla **contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree con costrizione dei bronchi** [166]. Questo effetto potrebbe spiegare gli scompensi polmonari osservati nei pazienti con malattie ai polmoni, indossanti maschera (sezione 3.2) [23,34].

I pazienti con insufficienza renale che richiede la dialisi sono, secondo la letteratura trovata, ulteriori candidati per una corrispondente esenzione dal requisito della maschera [34].

Le persone malate e indifese che non possono togliersi la maschera autonomamente dovrebbero comunque essere esentate dall'obbligo della maschera secondo i criteri del CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) [82].

Poiché si può supporre che i bambini reagiscano ancora più sensibilmente alle maschere, la letteratura suggerisce che le maschere sono una controindicazione per i bambini con epilessie (iperventilazione come causa scatenante delle crisi) [63]. Nel campo della pediatria, bisogna anche prestare particolare attenzione ai fenomeni della maschera descritti come effetti psicologici, psichiatrici e sociologici, con possibile scatenamento di **attacchi di panico dovuti alla reinspirazione di CO₂ in caso di predisposizione**, e anche del potenziamento delle paure claustrofobiche [77-79,167]. Il disturbo, dovuto alla maschera, della comunicazione verbale [43,45,71] e non verbale e quindi dell'interazione sociale è particolarmente grave per i bambini. Le maschere limitano l'interazione sociale e bloccano le percezioni positive (sorridere e ridere) e la mimica emotiva (espressioni facciali) [42].

Le comprovate **sottoprestazioni cognitive** da lievi a moderate indotte dalla maschera, con rallentamento del pensiero, diminuzione dell'attenzione e vertigini [19,23,29,32,36,37,39-41,69], così come gli effetti psicologici e neurologici [135], dovrebbero essere ulteriormente considerati quando le maschere sono obbligatorie a scuola e in prossimità dei trasporti pubblici e non-pubblicipaper, anche per quanto riguarda un possibile aumento del rischio di incidenti (vedi anche effetti collaterali e pericoli per la salute sul lavoro) [19,29,32,36,37].

I criteri di esclusione menzionati negli studi pediatrici sulle maschere (vedi menomazioni pediatriche) [26,133] dovrebbero applicarsi anche all'esclusione, per i bambini malati, dall'obbligo generale della maschera, in conformità con le prove scientifiche per la protezione dei bambini malati interessati. Le conseguenze sociologiche, psicologiche ed educative a lungo termine di un vasto obbligo di portare la maschera esteso alle scuole sono anche imprevedibili per quanto riguarda lo sviluppo psicologico e fisico dei bambini sani [42,135].

È interessante notare che, secondo la Tesi-Corona dell'Università di Brema, i bambini "sono infettati meno spesso, si ammalano meno spesso, la letalità è vicina allo zero, e trasmettono anche l'infezione meno spesso", Tesi Paper 2.0 Università tedesca di Brema, pagina 6 [138]. Conformemente, gli studi condotti in condizioni di vita reale con punti finali che mostrano quasi nessuna infezione, quasi nessuna morbilità, quasi nessuna mortalità e solo una bassa infettività nei bambini sono nettamente in maggioranza, così la Tesi Paper 3.0 dell'Università tedesca di Brema [138]. Anche un recente studio osservazionale tedesco (5.600 pediatri dichiaranti) ha mostrato un'incidenza sorprendentemente bassa della malattia nei bambini [168]. L'infezione di adulti con SARS-CoV-2 da parte di bambini è stata considerata in un solo caso sospetto, ma non ha potuto essere provata con certezza, poiché i genitori avevano anche numerosi contatti e fattori di esposizione alle infezioni virali a causa della loro occupazione. A questo proposito, i titoli che circolano nei media pubblici secondo cui i bambini contribuiscono maggiormente all'incidenza dell'infezione sono da considerarsi aneddotici.

Nelle donne in gravidanza, l'uso di maschere durante sforzi, o a riposo, per lunghi periodi di tempo, dovrebbe essere considerato critico, poiché sono state fatte poche ricerche in merito [20]. In presenza di una chiara evidenza scientifica di un aumento della ventilazione dello spazio morto con possibile accumulo di CO₂ nel sangue della madre, le donne incinte dovrebbero astenersi dall'utilizzare le maschere per più di 1 ora e anche sotto stress fisico, al fine di proteggere il nascituro [20,22]. Le maschere favorevoli all'ipercapnia potrebbero al riguardo agire come un fattore perturbante del gradiente fetale/materno di CO₂ (vedi effetti ginecologici delle maschere, sezione 3.6) [20,22,28].

Secondo la letteratura citata nella sezione pertinente, ai malati menzionati nella sezione 3.5 (disturbi di personalità con ansia e attacchi di panico, claustrofobie, demenza e schizofrenia) si dovrebbe fare indossare la maschera, se del caso, solo con un'attenta considerazione dei vantaggi e degli svantaggi. Da osservare il numero e la forza degli attacchi di panico eventualmente provocati [77-79].

Nei pazienti con **cefalea**, ci si deve aspettare, con un uso prolungato della maschera, una esacerbazione dei sintomi (vedi anche paragrafo 3.3., Effetti collaterali neurologici) [27,66-68].

Con l'uso della maschera, a seguito dell'aumento dell'anidride carbonica (CO₂) nel sangue si verifica una vasodilatazione nel sistema nervoso centrale e una diminuzione della pulsazione dei vasi sanguigni [27]. In questo contesto, è anche interessante notare gli esperimenti radiologici che dimostrano grazie alla RMI strutturale un aumento del volume del cervello con un sommerso, ma ancora entro i limiti normali, aumento di CO₂ nel sangue. L'aumento dell'anidride carbonica nel sangue è stato prodotto in 7 soggetti tramite la reinspirazione, con una concentrazione mediana di anidride carbonica risultante di 42 mmHg e un intervallo interquartile di 39,44 mmHg, che corrisponde solo a un rialzo sommerso, dati i valori normali di 32-45 mmHg. Nell'esperimento si poteva misurare un aumento significativo del volume parenchimale del cervello sotto aumento dei livelli arteriosi di CO₂ ($p < 0,02$), con una concomitante diminuzione degli spazi del CSF ($p < 0,04$), del tutto in accordo con la dottrina Monroe-Kelly, secondo la quale il volume totale all'interno del cranio rimane sempre lo stesso. Gli autori hanno interpretato questo incremento del volume cerebrale come espressione di un maggiore volume di sangue dovuto a **una dilatazione dei vasi cerebrali indotta dall'aumento di CO₂** [169].

Le conseguenze di tale incremento sommerso di anidride carbonica (CO₂) anche sotto le maschere [13,15,18,19,22,23,25] non sono evidenti per le persone con cambiamenti patologici nella scatola cranica (aneurismi, tumori, ecc.) con corrispondenti cambiamenti vascolari [27] e spostamenti di volume del cervello [169], soprattutto con tempi di porto più lunghi, ma potrebbero essere di grande rilevanza a causa degli esistenti cambiamenti di volume indotti dai gas sanguigni.

In relazione all'aumento del volume dello spazio morto, è altresì inspiegabile, sia nei bambini che nelle persone anziane e malate, la prolungata e aumentata accumulazione e reinspirazione di altri componenti dell'aria respirata, oltre al CO₂. L'aria espirata contiene più di 250 sostanze, tra cui gas irritanti o tossici come gli ossidi di azoto (NO), il solfuro di idrogeno (H₂S), l'isoprene e l'acetone [170]. Per gli ossidi di azoto [47] e l'idrogeno solforato [46], sono stati descritti in medicina ambientale effetti patologici rilevanti per la malattia anche a bassa ma cronica esposizione [46-48].

Tra i composti organici volatili nell'aria espirata dominano quantitativamente l'acetone e l'isoprene, ma vanno menzionati anche l'allil metil solfuro, l'acido propionico e l'etanolo (alcuni di origine batterica) [171]. Non è stato ancora chiarito se tali sostanze reagiscano anche chimicamente tra di loro sotto le maschere e nel volume dello spazio morto espanso dalle maschere (Figura 3) e con il tessuto della maschera stessa, e in quali quantità questi ed eventuali prodotti di reazione vengano reinspirati. Oltre ai cambiamenti dei gas sanguigni descritti sopra (calo di O₂ e aumento di CO₂), questi effetti potrebbero anche giocare un ruolo per quanto riguarda gli effetti indesiderati della maschera. **Ulteriori ricerche sono necessarie qui, e sono di particolare interesse nel caso di un uso prolungato e universale delle maschere.**

L'OMS vede l'integrazione delle singole aziende e delle comunità che producono le proprie maschere di tessuto come un potenziale beneficio sociale ed economico. A causa della carenza globale di maschere chirurgiche e di dispositivi di protezione personale, vede questo come una fonte di reddito e sottolinea che il riutilizzo delle maschere di tessuto può ridurre i costi e i rifiuti e contribuire alla sostenibilità [2].

Oltre alla questione delle procedure di certificazione per tali maschere di tessuto, si dovrebbe anche menzionare in questo contesto che a causa dell'esteso obbligo della maschera, vengono cronicamente e in misura insolita assorbite nel corpo, per inalazione, sostanze tessili (sintetiche) componenti delle maschere di vari tipi, sotto forma di micro- e nanoparticelle, alcune delle quali non possono essere degradate nel corpo. Nel caso delle maschere mediche, vanno menzionati i polimeri monouso come il polipropilene, il poliuretano, il poliacrilonitrile, il polistirene, il policarbonato, il polietilene e il poliestere [140]. Gli otorinolaringoiatri sono già stati in grado di rilevare tali particelle nella mucosa nasale di portatori di maschere con reazioni della mucosa nel senso di una reazione da corpo estraneo con rinite [96]. Nel caso delle maschere comunitarie, è probabile che altre sostanze provenienti dall'industria tessile si aggiungano a quelle menzionate sopra. Il corpo cercherà di assorbire queste sostanze attraverso i macrofagi e le cellule scavenger nel tratto respiratorio e negli alveoli come parte di una reazione da corpo estraneo, e in un tentativo infruttuoso di scomporle può verificarsi il rilascio di tossine e corrispondenti reazioni locali e generalizzate [172]. Così, una protezione respiratoria abbondante in uso permanente a lungo termine (24/7), almeno secondo un ragionamento teorico, è anche potenzialmente in grado di portare a un disturbo polmonare [47] o addirittura generalizzato, dovuto alla maschera, come già noto per i lavoratori tessili esposti cronicamente a polveri organiche nel terzo mondo (bisinosi) [172].

Per il largo pubblico, da un punto di vista scientifico, è necessario ripiegare sulle conoscenze acquisite dalla protezione respiratoria della medicina del lavoro, per proteggere soprattutto i bambini dai danni causati da maschere non certificate e da un uso improprio.

L'obbligo di maschera generico, indefinito ed esteso - senza tener conto delle molteplici predisposizioni e cagionevolezza - contraddice la pretesa di una medicina individualizzata sempre più importante, che si concentra sulle caratteristiche uniche di ogni individuo [173].

Secondo i risultati della nostra scoping review è necessaria una revisione sistematica sull'argomento delle maschere. Gli studi primari hanno spesso mostrato debolezze operative, soprattutto nella raccolta di parametri cognitivi e neuropsicologici. Le procedure di test computerizzate saranno utili in futuro. La ricerca sulle maschere dovrebbe anche porsi

come obiettivo futuro quello di indagare e definire i sottogruppi per i quali l'uso delle maschere è particolarmente rischioso.

5. Limitazioni

Il nostro approccio di concentrarsi sugli effetti negativi corrisponde a quello di Villalonga-Olives & Kawachi [12]. Tale interrogazione selettiva nel senso della dialettica può produrre nuove intuizioni che altrimenti potrebbero rimanere nascoste. La nostra revisione della letteratura si è concentrata sugli effetti indesiderati negativi delle maschere, soprattutto per evidenziare i rischi specifici per alcuni gruppi di pazienti. Pertanto, le pubblicazioni che riportano solo effetti positivi delle maschere non sono state considerate in questa revisione.

Per una compilazione di studi con risultati non nocivi con l'uso di maschere, si deve quindi fare riferimento a recensioni con una domanda di ricerca diversa, per cui in quel caso si deve prestare attenzione a possibili conflitti di interesse. Alcuni degli studi senza effetti negativi da noi esclusi hanno mostrato debolezze metodologiche (gruppi sperimentali piccoli e non uniformi, gruppo di controllo mancante anche senza maschere a causa delle restrizioni dovute al corona virus, ecc. [174].

Quindi, se nelle pubblicazioni non sono stati descritti effetti concomitanti negativi, ciò non significa necessariamente che le maschere abbiano effetti esclusivamente positivi. È molto probabile che gli effetti negativi non siano stati semplicemente menzionati nella letteratura, e il numero di effetti negativi potrebbe essere più alto di quanto suggerisce la nostra revisione. Abbiamo cercato in un solo database, quindi il numero di articoli sugli effetti negativi della maschera potrebbe essere più alto di quello che abbiamo riportato.

Per poter descrivere ancora più ampiamente gli effetti caratteristici di ogni tipo di maschera, non avevamo abbastanza dati scientifici sui rispettivi disegni speciali delle maschere. C'è ancora un grande bisogno di ricerca in questo settore a causa dell'attuale situazione pandemica con un ampio obbligo di indossare la maschera.

Inoltre, gli esperimenti valutati in questo documento non hanno sempre parametri di misurazione e variabili di studio uniformi, e tengono conto dell'effetto delle maschere a riposo o sotto stress con utenti di diverse condizioni di salute, a seconda dello studio. La tabella della figura 2 rappresenta quindi un compromesso. I risultati degli studi primari sull'uso della maschera spesso non hanno mostrato una dispersione naturale dei parametri, ma spesso correlazioni così chiare di sintomi e cambiamenti fisiologici che un'analisi statistica di correlazione non era sempre necessaria. Abbiamo trovato numerose correlazioni significative e indicative con gli effetti avversi comunemente osservati e una correlazione statisticamente significativa di diminuzione dell'ossigeno e di affaticamento nel 58% degli studi interessati ($p < 0,05$). Prove di correlazione statisticamente significative per altri parametri osservabili sono state precedentemente dimostrate in due studi primari [21,29].

L'equipaggiamento di protezione personale contro il particolato più comunemente usato nella pandemia di COVID 19 è la maschera N95 [23]. Per le sue caratteristiche (migliore funzione di filtraggio, ma maggiore resistenza delle vie aeree e più volume di spazio morto rispetto alle altre maschere), la maschera N95 è in grado di evidenziare più chiaramente di

altre gli effetti negativi di tali dispositivi di protezione (**Figura 3**). Quindi, una considerazione e una valutazione relativamente frequente delle maschere N95 tra gli studi trovati (30 dei 44 studi valutati quantitativamente, 68%) nel contesto della nostra indagine è addirittura vantaggiosa.

Tuttavia, si può dire che le maschere comunitarie sul mercato sono sempre più simili ai dispositivi di protezione che sono stati meglio studiati negli studi scientifici, come le maschere chirurgiche e le maschere N95, poiché molti produttori e utenti di maschere comunitarie si sforzano di avvicinarsi allo standard professionale (chirurgico, N95/ FFP2). I risultati di studi recenti sulle maschere di comunità indicano effetti simili per la fisiologia respiratoria come descritto per le maschere mediche. In una recente pubblicazione, le maschere comunitarie hanno anche provocato un aumento misurabile dell'anidride carbonica $PtcCO_2$ in chi le indossava sotto sforzo, ed erano molto vicine alle maschere chirurgiche in questo effetto [21].

La maggior parte degli studi citati nel nostro articolo ha incluso solo brevi periodi di osservazione e di utilizzo (la durata di utilizzo della maschera indagata variava da 5 minuti [26] a 12 ore [19]). Solo in uno studio è stato scelto un periodo di osservazione massimo di circa 2 mesi [37]. Pertanto, gli effetti negativi reali delle maschere su un periodo di applicazione più lungo potrebbero essere più pronunciati di quelli presentati nel nostro lavoro.

6. Conclusione

Da un lato, la raccomandazione di un obbligo prolungato della maschera rimane prevalentemente fondata su teorie e può essere sostenuta solo con rapporti di casi individuali, argomenti di plausibilità basati su calcoli di modelli e promettenti test di laboratorio in vitro. Inoltre, studi recenti sulla SARS-CoV-2 mostrano sia un'infettività significativamente ridotta [175] sia una mortalità dei casi più bassa di quanto si pensasse in precedenza, poiché è stato calcolato che l'IFR mediano corretto (tasso di mortalità dell'infezione) in luoghi con un tasso di mortalità della popolazione globale COVID-19 inferiore alla media era dello 0,10% [176]. All'inizio di ottobre 2020, l'OMS ha anche annunciato pubblicamente che le proiezioni mostravano che la COVID-19 sarebbe stata fatale per circa lo 0,14% delle persone affette dalla malattia, rispetto allo 0,10% dell'influenza endemica, di nuovo una cifra molto più bassa del previsto [177].

D'altra parte, gli effetti delle maschere sono abbastanza rilevanti dal punto di vista clinico. Nel nostro lavoro, ci siamo concentrati esclusivamente sugli effetti avversi e negativi che possono essere prodotti dalle maschere di copertura bocca-naso. Sono state obiettivate valide prove significative di insorgenti, combinate alterazioni, dovute alla maschera, nella fisiologia respiratoria di chi la indossa ($p < 0,05$, $n \geq 50\%$), e abbiamo trovato una accumulata, congiunta insorgenza dei diversi effetti avversi nei relativi studi con effetti significativamente misurati (**figura 2**). Abbiamo potuto dimostrare ad esempio, nell'ambito della valutazione quantitativa, una correlazione statisticamente significativa tra l'effetto avverso osservato di

calo di ossigeno nel sangue e il sintomo esaurimento con $p < 0,05$, nonostante le differenze tra gli studi primari.

La nostra revisione della letteratura mostra che sia le persone sane che quelle malate possono manifestare la "**Sindrome da Esaurimento Indotta dalla Maschera**" (MIES), con alterazioni e sintomi tipici che sono spesso osservati in combinazione, come l'**aumento del volume dello spazio morto respiratorio** [22,24, 58,59], **aumento della resistenza respiratoria** [31,35,60,61], **aumento dell'anidride carbonica nel sangue** [13,15,17,19,21-29,30,35], **diminuzione della saturazione di ossigeno nel sangue** [18,19,21,23,28-34], **aumento della frequenza cardiaca** [23,29,30,35], aumento della pressione sanguigna [25,35], **diminuzione della capacità cardiopolmonare** [31], **aumento della frequenza respiratoria** [15,21,23,34,36], **mancanza di respiro e difficoltà respiratorie** [15,17,19,21,23,25,29,31,34,35,60,71,85,101,133], **cefalea** [19,27,29,37,66-68,71,83], **vertigini** [23,29], **sensazione di caldo e umido** [17,22,29,31,35,44,71,85,133], **diminuzione della capacità di concentrazione** [29], **diminuzione della capacità di pensare** [36, 37], **sonnolenza** [19,29,32,36,37], **diminuzione della percezione dell'empatia** [99], **alterazione della funzione barriera della pelle** [37,72,73] con **prurito** [31,35,67,71-73,91-93], **acne, lesioni cutanee e irritazione** [37,72,73], e **esaurimento generale percepito** [15,19,21,29,31,32, 34,35,69] (**Figura 2-4**).

Indossare le maschere non causa solo continue deviazioni cliniche dalla norma nei parametri fisiologici, ma secondo la letteratura scientifica ci si può aspettare, per via di un effetto più lungo e duraturo con un impatto sommerso e uno slittamento significativo in direzione patologica, anche una conseguenza patologica a lungo termine con rilevanza clinica. Per i cambiamenti che non superano i valori normali, ma sono persistentemente ricorrenti, come un aumento dell'anidride carbonica nel sangue [38,160], della frequenza cardiaca [55] o della frequenza respiratoria [56,57], che sono stati documentati con l'uso della maschera [13,15,17,19,21-30,34,35] (**Figura 2**), sono scientificamente ipotizzate una produzione a lungo termine di pressione alta [25,35], arteriosclerosi, malattia coronarica e malattie neurologiche [38,55-57,160].

Questo principio di danno patogenetico con un'esposizione cronica a basse dosi con effetto a lungo termine, che porta alla malattia o a condizioni rilevanti per la malattia, è già stato ampiamente studiato e descritto in molte aree della medicina ambientale [38,46-54].

Secondo i fatti e le correlazioni che abbiamo trovato, l'uso prolungato della maschera avrebbe il potenziale di causare una risposta di stress simpatico cronico indotto attraverso le modifiche dei gas nel sangue e controllato dai centri cerebrali. Questo a sua volta induce e scatena la sindrome metabolica con malattie cardiovascolari e neurologiche, oltre all'immunosoppressione.

Abbiamo trovato, nella letteratura esaminata sulle maschere, non solo prove di questi possibili effetti a lungo termine ma, aumentando la durata dell'uso della maschera, anche prove di un acceleramento delle dirette conseguenze a breve termine nel senso di effetti cumulativi per: ritenzione di anidride carbonica, sonnolenza, mal di testa, sensazione di spossatezza, irritazione della pelle (rossore, prurito) e contaminazione microbiologica (colonizzazione batterica) [19,22,37,66,68,69,89, 91,92].

Nel complesso, l'esatta frequenza della descritta costellazione di sintomi MIES nella popolazione generale che usa le maschere rimane poco chiara e non può essere stimata a causa della scarsità di dati.

Teoricamente, gli effetti di calo di ossigeno nei gas sanguigni e di aumento di anidride carbonica indotti dalla maschera si estendono a livello cellulare con l'induzione del fattore di trascrizione HIF (hypoxia-induced factor) e l'aumento degli effetti infiammatori e di cancerogenesi [160] e possono quindi avere anche un'influenza negativa sui quadri clinici preesistenti.

In ogni caso, la MIES potenzialmente innescata dalle maschere (**figure 3 e 4**) contrasta con la **definizione di salute dell'OMS**, "la salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza di malattia o infermità". [178].

Tutti i fatti scientifici trovati nel nostro lavoro espandono la base di conoscenza per una visione differenziata del dibattito sulla maschera. Questo risultato può essere rilevante sia per i decisori che devono affrontare la questione dell'uso obbligatorio della maschera, durante la pandemia, sotto una costante revisione della proporzionalità, sia per i medici che possono consigliare i loro pazienti in modo più appropriato su questa base. Per certe malattie, tenendo conto della letteratura trovata in questo studio, è anche necessario che il medico curante ponderi i benefici e i rischi rispetto all'uso obbligatorio della maschera. Se si adotta un approccio strettamente scientifico, nel contesto di una valutazione medica può essere giustificata una raccomandazione di esenzione dalla maschera (**Figura 5**).

Figura 5: Malattie / predisposizioni con rischi significativi per l'uso della maschera secondo la letteratura trovata come indicazione di ponderazione per i certificati

Aumento del rischio di effetti indesiderati con uso delle maschere		
<p><u>Malattie interne</u> COPD Sindrome delle apnee nel sonno Insufficienza renale avanzata Adiposità Disfunzioni cardio-polmonari Asma</p>	<p><u>Malattie psichiatriche</u> Claustrofobia Disturbo di panico Disturbi della personalità Demenza Schizofrenia Pazienti incapaci Pazienti sedati e immobilizzati</p>	<p><u>Malattie neurologiche</u> Pazienti con emicrania e mal di testa Pazienti con masse intracraniali Epilessia</p>
<p><u>Malattie pediatriche</u> Asma Malattie delle vie respiratorie Malattie cardiopolmonari Malattie neuromuscolari Epilessia</p>	<p><u>Malattie ORL</u> Malattie delle corde vocali Rinite e malattie ostruttive</p> <p><u>Malattie dermatologiche</u> Acne Atopia</p>	<p><u>Limitazioni della medicina del lavoro</u> Lavoro fisico medio/pesante</p> <p><u>Limitazioni ginecologiche</u> Gravidanza</p>

Oltre a proteggere la salute dei loro pazienti, i medici dovrebbero anche basare le loro azioni sul principio guida della **Dichiarazione di Ginevra del 1948, nella sua versione riveduta del 2017**. Secondo questa, ogni medico giura di mettere al primo posto la salute e la dignità del suo paziente e, anche sotto minaccia, di non usare le sue conoscenze mediche per violare i diritti umani e le libertà civili [9].

Nel contesto di queste scoperte, diffondiamo quindi un'azione esplicitamente prudente dal punto di vista medico e conforme alla legge, ponderando la realtà fattuale scientifica [2,4,5,16,130,132,143,175-177] rispetto a una pretesa, prevalentemente basata su ipotesi, di un'efficacia generale delle maschere. Tuttavia, è sempre necessario prendere in considerazione i possibili effetti individuali indesiderati per il paziente e il portatore della maschera in questione, interamente in conformità con i principi della medicina basata sull'evidenza e le linee guida etiche di un medico.

I risultati della presente revisione della letteratura potrebbero aiutare a includere il porto della maschera nella valutazione diagnostica differenziale della causa fisiopatologica di ogni medico, quando è presente una sintomatologia corrispondente (**MIES, Figura 4**). In questo modo, il medico può elaborare un primo **catalogo di disturbi** che possono essere associati all'uso della maschera, (Figura 2) e anche escludere determinate malattie dall'obbligo generale della maschera (Figura 5). Per gli scienziati, la prospettiva di un uso continuo della maschera nell'uso quotidiano suggerisce aree per ulteriori ricerche. A nostro avviso, ulteriori ricerche sono particolarmente auspicabili in campo ginecologico (fetale ed embrionale) e pediatrico, poiché i bambini sono un gruppo vulnerabile che affronta le conseguenze più lunghe e quindi più profonde dell'uso potenzialmente rischioso della maschera. In questo contesto appare utile anche la ricerca di base a livello cellulare riguardante l'innescò indotto dalla maschera del fattore di trascrizione HIF con potenziale stimolo all'immunosoppressione e alla carcinogenicità. Da un punto di vista scientifico, la nostra scoping review mostra la necessità di una revisione sistematica.

I descritti cambiamenti, dovuti alla maschera, nella fisiologia respiratoria possono influire in modo subclinico, e in parte anche clinico con effetti avversi sui gas sanguigni di chi la indossa, e quindi avere un effetto negativo sulla base di tutta la vita aerobica - respirazione esterna e interna - con un'influenza su un'ampia varietà di sistemi di organi e processi metabolici, con conseguenze fisiche, psicologiche e sociali per l'individuo umano.

Contributi degli autori: Concettualizzazione, K.K. e O.H.; metodologia, K.K. e O.H.; software, O.H.; analisi formale, K.K., O.H., P.G., A.P., B.K., D.G., S.F. e O.K.; indagine, K.K., O. H., P.G., A.P., B.K., D.G, S.F. e O.K.; Scrittura - preparazione della bozza originale, K.K., O.H., P.G., A.P., B.K., D.G., S.F. e O.K.; Scrittura - revisione e correzione, K.K., O.H., P.G., A.P., B.K., D.G., S.F. e O.K. Tutti gli autori hanno letto e sono d'accordo con la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento esterno.

Dichiarazione del Comitato di revisione istituzionale: Non applicabile.

Modulo di consenso: Non applicabile.

Dichiarazione di disponibilità dei dati: Non applicabile.

Riconoscimenti: Ringraziamo Bonita Blankart per la traduzione del manoscritto. Per il sostegno nella loro area di competenza vorremmo ringraziare: Tanja Boehnke (psicologia), Nicola Fels (pediatria), Michael Grönke (anestesiologia), Basile Marcos (psichiatria), Bartholomeus Maris (ginecologia) e Markus Veit (farmacista).

Conflitti di interesse: Gli autori non dichiarano alcun conflitto di interesse.

Letteratura

1. Organizzazione, W.H. WHO - Advice on the Use of Masks in the Context of COVID-19: Interim Guidance, 6 aprile 2020. **2020**
2. Organizzazione, W.H. WHO - Advice on the Use of Masks in the Context of COVID-19: Interim Guidance, 5 giugno 2020. **2020**
Chu, D.K.; Akl, E.A.; Duda, S.; Solo, K.; Yaacoub, S.; Schünemann, H.J.; Chu, D.K.; Akl, E.A.; El-harakeh, A.; Bognanni, A. et al. Physical Distancing, Face Masks, and Eye Protection to Prevent Person-to-Person Transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet* **2020**, *395*, 1973-1987, doi:10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
4. Jefferson, T.; Jones, M.; Ansari, L.A.A.; Bawazeer, G.; Beller, E.; Clark, J.; Conly, J.; Mar, C.D.; Dooley, E.; Ferroni, E.; et al. Physical Interventions to Interrupt or Reduce the Spread of Respiratory Viruses. Parte 1 - Maschere facciali, protezione degli occhi e distanza tra le persone: revisione sistematica e meta-analisi. *medRxiv* **2020**, 2020.03.30.20047217, doi:10.1101/2020.03.30.20047217.
5. Kappstein, I. Protezione bocca-naso in pubblico: nessuna prova di efficacia. *Igiene ospedaliera up2date* **2020**, *15*, 279-295, doi:10.1055/a-1174-6591.
De Brouwer, C. Indossare una maschera, una soluzione universale contro il COVID-19 o un ulteriore rischio per la salute? **2020**, doi:10.13140/RG.2.2.32273.66403.
7. Ewig, S.; Gatermann, S.; Lemmen, S. The Masked Society. *Pneumologia* **2020**, *74*, 405-408, doi:10.1055/a-1199-4525.
8. Dichiarazione di Great Barrington Dichiarazione e petizione di Great Barrington Disponibile online: <https://gbdeclaration.org/> (accesso il 9 novembre 2020).
9. WMA - La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale-WMA.
10. WMA - La Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association-WMA - Principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani.
11. WMA - La Dichiarazione di Lisbona dell'Associazione Medica Mondiale-WMA sui diritti del paziente.
12. Villalonga-Olives, E.; Kawachi, I. The Dark Side of Social Capital: A Systematic Review of the Negative Health Effects of Social Capital. *Soc Sci Med* **2017**, *194*, 105-127, doi:10.1016/j.socscimed.2017.10.020.
13. Butz, U. Rebreathing of carbon dioxide when using surgical masks as hygienic mouthguards on medical personnel, University Library of the Technical University of Munich, 2005.
14. Smolka, L.; Borkowski, J.; Zaton, M. The Effect of Additional Dead Space on Respiratory Exchange Ratio and Carbon Dioxide Production Due to Training. *J Sports Sci Med* **2014**, *13*, 36-43.
15. Roberge, R.J.; Kim, J.-H.; Benson, S.M. Absence of Consequential Changes in Physiological, Thermal and Subjective Responses from Wearing a Surgical Mask. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **2012**, *181*, 29-35, doi:10.1016/j.resp.2012.01.010.

- 16 Matuschek, C.; Moll, F.; Fangerau, H.; Fischer, J.C.; Zänker, K.; van Griensven, M.; Schneider, M.; Kindgen-Milles, D.; Knoefel, W.T.; Lichtenberg, A.; et al. Face Masks: Vantaggi e rischi durante la crisi COVID-19. *European Journal of Medical Research* **2020**, *25*, 32, doi:10.1186/s40001-020-00430-5.
- 17 Roberge, R.J.; Coca, A.; Williams, W.J.; Powell, J.B.; Palmiero, A.J. Physiological Impact of the N95 Filtering Facepiece Respirator on Healthcare Workers. *Respir Care* **2010**, *55*, 569-577.
- 18 Pifarré, F.; Zabala, D.D.; Grazioli, G.; de Yzaguirre i Maura, I. COVID 19 e maschera nello sport. *Apunts Sports Medicine* **2020**, doi:10.1016/j.apunsm.2020.06.002.
- 19 Rebmann, T.; Carrico, R.; Wang, J. Effetti fisiologici e di altro tipo e conformità all'uso del respiratore a lungo termine tra gli infermieri dell'unità di terapia intensiva medica. *Am J Infect Control* **2013**, *41*, 1218-1223, doi:10.1016/j.ajic.2013.02.017.
- 20 Roekner, J.T.; Krstić, N.; Sipe, B.H.; Običan, S.G. N95 Filtering Facepiece Respirator Use during Pregnancy: A Systematic Review. *Am J Perinatol* **2020**, *37*, 995-1001, doi:10.1055/s-0040-1712475.
- 21 Georgi C, Haase-Fielitz A, Meretz D, Gäsert L, Butter C Influenza delle maschere facciali comuni sui parametri fisiologici e sulla percezione dello stress sotto uno sforzo fisico tipico legato al lavoro. *Deutsches Ärzteblatt* **2020**, 674-5, doi:DOI: 10.3238/arztebl.2020.0674.
- 22 Roberge, R.J.; Kim, J.-H.; Powell, J.B. N95 Respirator Use during Advanced Pregnancy. *Am J Infect Control* **2014**, *42*, 1097-1100, doi:10.1016/j.ajic.2014.06.025.
- 23 Kyung, S.Y.; Kim, Y.; Hwang, H.; Park, J.-W.; Jeong, S.H. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care* **2020**, *65*, 658-664, doi:10.4187/respcare.06713.
- 24 Epstein, D.; Korytny, A.; Isenberg, Y.; Marcusohn, E.; Zukermann, R.; Bishop, B.; Minha, S.; Raz, A.; Miller, A. Return to Training in the COVID-19 Era: The Physiological Effects of Face Masks during Exercise. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* **2020**, *n/a*, doi:10.1111/sms.13832.
25. Mo, Y. Rischio e impatto dell'uso della maschera sui pazienti BPCO con esacerbazione acuta durante l'epidemia di COVID-19: uno studio retrospettivo. **2020**, doi:10.21203/rs.3.rs-39747/v1.
Goh, D.Y.T.; Mun, M.W.; Lee, W.L.J.; Teoh, O.H.; Rajgor, D.D. A Randomised Clinical Trial to Evaluate the Safety, Fit, Comfort of a Novel N95 Mask in Children. *Scientific Reports* **2019**, *9*, 18952, doi:10.1038/s41598-019-55451-w.
- 27 Bharatendu, C.; Ong, J.J.Y.; Goh, Y.; Tan, B.Y.Q.; Chan, A.C.Y.; Tang, J.Z.Y.; Leow, A.S.; Chin, A.; Sooi, K.W.X.; Tan, Y.L.; et al. Powered Air Purifying Respirator (PAPR) Restores the N95 Face Mask Induced Cerebral Hemodynamic Alterations among Healthcare Workers during COVID-19 Outbreak. *J Neurol Sci* **2020**, *417*, 117078, doi:10.1016/j.jns.2020.117078.
- 28 Tong, P.S.Y.; Kale, A.S.; Ng, K.; Loke, A.P.; Choolani, M.A.; Lim, C.L.; Chan, Y.H.; Chong, Y.S.; Tambyah, P.A.; Yong, E.-L. Respiratory Consequences of N95-Type Mask Usage in Pregnant Healthcare Workers-a Controlled Clinical Study. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* **2015**, *4*, 48, doi:10.1186/s13756-015-0086-z.
- 29 Liu, C.; Li, G.; He, Y.; Zhang, Z.; Ding, Y. Effetti dell'indossare maschere sulla salute umana e sul comfort durante la pandemia COVID-19. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* **2020**, *531*, 012034, doi:10.1088/1755-1315/531/1/012034.
- 30 Beder, A.; Büyükoçak, U.; Sabuncuoğlu, H.; Keskil, Z.A.; Keskil, S. Preliminary Report on Surgical Mask Induced Deoxygenation during Major Surgery. *Neurocirugia (Astur)* **2008**, *19*, 121-126, doi:10.1016/s1130-1473(08)70235-5.
Fikenzer, S.; Uhe, T.; Lavall, D.; Rudolph, U.; Falz, R.; Busse, M.; Hepp, P.; Laufs, U. Effetti delle maschere chirurgiche e FFP2/N95 sulla capacità di esercizio cardiopolmonare. *Clin Res Cardiol* **2020**, 1-9, doi:10.1007/s00392-020-01704-y.
- 32 Jagim, A.R.; Dominy, T.A.; Camic, C.L.; Wright, G.; Doberstein, S.; Jones, M.T.; Oliver, J.M. Acute Effects of the Elevation Training Mask on Strength Performance in Recreational Weight Lifters. *J Strength Cond Res* **2018**, *32*, 482-489, doi:10.1519/JSC.00000000002308.
Porcari, J.P.; Probst, L.; Forrester, K.; Doberstein, S.; Foster, C.; Cress, M.L.; Schmidt, K. Effect of wearing the Elevation Training Mask on Aerobic Capacity, Lung Function, and Hematological Variables. *J Sports Sci Med* **2016**, *15*, 379-386.
- 34 Kao, T.-W.; Huang, K.-C.; Huang, Y.-L.; Tsai, T.-J.; Hsieh, B.-S.; Wu, M.-S. The Physiological Impact of Wearing an N95 Mask during Hemodialysis as a Precaution against SARS in Patients with End-Stage Renal Disease. *J Formos Med Assoc* **2004**, *103*, 624-628.

- 35 Li, Y.; Tokura, H.; Guo, Y.P.; Wong, A.S.W.; Wong, T.; Chung, J.; Newton, E. Effects of Wearing N95 and Surgical Facemasks on Heart Rate, Thermal Stress and Subjective Sensations. *Int Arch Occup Environ Health* **2005**, *78*, 501-509, doi:10.1007/s00420-004-0584-4.
- 36 Johnson, A.T. Le maschere dei respiratori proteggono la salute ma hanno un impatto sulle prestazioni: una revisione. *Journal of Biological Engineering* **2016**, *10*, 4, doi:10.1186/s13036-016-0025-4.
- 37 Rosner, E. Adverse Effects of Prolonged Mask Use among Healthcare Professionals during COVID-19 **2020**, doi:10.23937/2474-3658/1510130.
- 38 Azuma, K.; Kagi, N.; Yanagi, U.; Osawa, H. Effects of Low-Level Inhalation Exposure to Carbon Dioxide in Indoor Environments: A Short Review on Human Health and Psychomotor Performance. *Environment International* **2018**, *121*, 51-56, doi:10.1016/j.envint.2018.08.059.
- 39 Drechsler, M.; Morris, J. Narcosi da anidride carbonica. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2020.
- 40 Noble, J.; Jones, J.G.; Davis, E.J. Funzione cognitiva durante l'ipossiemia moderata. *Anaesth Intensive Care* **1993**, *21*, 180-184, doi:10.1177/0310057X9302100208.
- 41 Fothergill, D.M.; Hedges, D.; Morrison, J.B. Effects of CO₂ and N₂ Partial Pressures on Cognitive and Psychomotor Performance. *Undersea Biomed Res* **1991**, *18*, 1-19.
- 42 Spitzer, M. Educazione mascherata? I benefici e gli oneri di indossare maschere facciali nelle scuole durante l'attuale pandemia di Corona. *Trends Neurosci Educ* **2020**, *20*, 100138, doi:10.1016/j.tine.2020.100138.
- 43 Heider, C.A.; Álvarez, M.L.; Fuentes-López, E.; González, C.A.; León, N.I.; Verástegui, D.C.; Badía, P.I.; Napolitano, C.A. Prevalenza dei disturbi della voce negli operatori sanitari nell'era del mascheramento universale COVID-19. *The Laryngoscope* **2020**, *n/a*, doi:10.1002/lary.29172.
- 44 Roberge, R.J.; Kim, J.-H.; Coca, A. Protective Facemask Impact on Human Thermoregulation: An Overview. *Ann Occup Hyg* **2012**, *56*, 102-112, doi:10.1093/annhyg/mer069.
- 45 Palmiero, A.J.; Symons, D.; Morgan, J.W.; Shaffer, R.E. SPEECH INTELLIGIBILITY ASSESSMENT OF PROTECTIVE FACEMASKS AND AIR-PURIFYING RESPIRATORS. *J Occup Environ Hyg* **2016**, *13*, 960-968, doi:10.1080/15459624.2016.1200723.
- 46 Simonton, D.; Spears, M. Human Health Effects from Exposure to Low-Level Concentrations of Hydrogen Sulfide. *Occupational health & safety (Waco, Tex.)* **2007**, *76*, 102, 104.
- 47 Salimi, F.; Morgan, G.; Rolfe, M.; Samoli, E.; Cowie, C.T.; Hanigan, I.; Knibbs, L.; Cope, M.; Johnston, F.H.; Guo, Y.; et al. Long-Term Exposure to Low Concentrations of Air Pollutants and Hospitalisation for Respiratory Diseases: A Prospective Cohort Study in Australia. *Environment International* **2018**, *121*, 415-420, doi:10.1016/j.envint.2018.08.050.
- 48 Dominici, F.; Schwartz, J.; Di, Q.; Braun, D.; Choirat, C.; Zanobetti, A. Valutazione degli effetti negativi sulla salute dell'esposizione a lungo termine a bassi livelli di inquinamento atmosferico: Fase 1. *Res Rep Health Eff Inst* **2019**, 1-51.
- 49 Alleva, R.; Manzella, N.; Gaetani, S.; Bacchetti, T.; Bracci, M.; Ciarapica, V.; Monaco, F.; Borghi, B.; Amati, M.; Ferretti, G.; et al. Mechanism Underlying the Effect of Long-Term Exposure to Low Dose of Pesticides on DNA Integrity. *Environ Toxicol* **2018**, *33*, 476-487, doi:10.1002/tox.22534.
- 50 Roh, T.; Lynch, C.F.; Weyer, P.; Wang, K.; Kelly, K.M.; Ludewig, G. Low-Level Arsenic Exposure from Drinking Water Is Associated with Prostate Cancer in Iowa. *Environmental Research* **2017**, *159*, 338-343, doi:10.1016/j.envres.2017.08.026.
- 51 Deering, K.E.; Callan, A.C.; Prince, R.L.; Lim, W.H.; Thompson, P.L.; Lewis, J.R.; Hinwood, A.L.; Devine, A. Low-Level Cadmium Exposure and Cardiovascular Outcomes in Elderly Australian Women: A Cohort Study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **2018**, *221*, 347-354, doi:10.1016/j.ijheh.2017.12.007.
- 52 Kosnett, M. Health Effects of Low Dose Lead Exposure in Adults and Children, and Preventable Risk Posed by the Consumption of Game Meat Harvested with Lead Ammunition. **2009**, doi:10.4080/ilsa.2009.0103.
- Crinnion, W.J. Environmental Medicine, Part Three: Long-Term Effects of Chronic Low-Dose Mercury Exposure. *Altern Med Rev* **2000**, *5*, 209-223.
- 54 Wu, S.; Han, J.; Vleugels, R.A.; Puett, R.; Laden, F.; Hunter, D.J.; Qureshi, A.A. Cumulative Ultraviolet Radiation Flux in Adulthood and Risk of Incident Skin Cancers in Women. *British Journal of Cancer* **2014**, *110*, 1855-1861, doi:10.1038/bjc.2014.43.

- 55 Custodis Florian; Schirmer Stephan H.; Baumhäkel Magnus; Heusch Gerd; Böhm Michael; Laufs Ulrich Fisiopatologia vascolare in risposta all'aumento della frequenza cardiaca. *Journal of the American College of Cardiology* **2010** , 56, 1973-1983, doi:10.1016/j.jacc.2010.09.014.
- 56 Russo, M.A.; Santarelli, D.M.; O'Rourke, D. The Physiological Effects of Slow Breathing in the Healthy Human. *Breathe (Sheff)* **2017** ,13 , 298-309, doi:10.1183/20734735.009817.
- 57 Nuckowska, M.K.; Gruszecki, M.; Kot, J.; Wolf, J.; Guminski, W.; Frydrychowski, A.F.; Wtorek, J.; Narkiewicz, K.; Winkowski, P.J. Impact of Slow Breathing on the Blood Pressure and Subarachnoid Space Width Oscillations in Humans. *Scientific Reports* **2019** , 9, 6232, doi:10.1038/s41598-019-42552-9.
58. Johnson, A.T.; Scott, W.H.; Lausted, C.G.; Coyne, K.M.; Sahota, M.S.; Johnson, M.M. Effect of External Dead Volume on Performance While Wearing a Respirator. *AIHAJ - American Industrial Hygiene Association* **2000** , 61, 678-684, doi:10.1080/15298660008984577.
59. Xu, M.; Lei, Z.; Yang, J. Stima del volume dello spazio morto tra una maschera da testa e un respiratore con filtro N95 utilizzando Microsoft Kinect. *Journal of occupational and environmental hygiene* **2015** ,12 , doi:10.1080/15459624.2015.1019078.
- 60 Lee, H.P.; Wang, D.Y. Valutazione oggettiva dell'aumento della resistenza respiratoria dei respiratori N95 su soggetti umani. *Ann Occup Hyg* **2011** , 55, 917-921, doi:10.1093/annhyg/mer065.
- 61 Roberge, R.; Bayer, E.; Powell, J.; Coca, A.; Roberge, M.; Benson, S. Effect of Exhaled Moisture on Breathing Resistance of N95 Filtering Facepiece Respirators. *The Annals of occupational hygiene* **2010** ,54 , 671-7, doi:10.1093/annhyg/meq042.
- 62 Jamjoom, A.; Nikkar-Esfahani, A.; Fitzgerald, J. Operating Theatre Related Syncope in Medical Students: A Cross Sectional Study. *BMC Medical Education* **2009** ,9 , 14, doi:10.1186/1472-6920-9-14.
- 63 Asadi-Pooya, A.A.; Cross, J.H. Is wearing a Face Mask Safe for People with Epilepsy? *Acta Neurologica Scandinavica* **2020** ,142 , 314-316, doi:10.1111/ane.13316.
64. Lazzarino, A.I.; Steptoe, A.; Hamer, M.; Michie, S. Covid-19: Important Potential Side Effects of Wearing Face Masks That We Should Bear in Mind. *BMJ* **2020** ,369 , doi:10.1136/bmj.m2003.
- 65 Guaranha, M.S.B.; Garzon, E.; Buchpiguel, C.A.; Tazima, S.; Yacubian, E.M.T.; Sakamoto, A.C. Hyperventilation Revisited: Physiological Effects and Efficacy on Focal Seizure Activation in the Era of Video-EEG Monitoring. *Epilepsia* **2005** ,46 , 69-75, doi:https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.11104.x.
66. Ong, J.J.Y.; Bharatendu, C.; Goh, Y.; Tang, J.Z.Y.; Sooi, K.W.X.; Tan, Y.L.; Tan, B.Y.Q.; Teoh, H.-L.; Ong, S.T.; Allen, D.M.; et al. Headaches Associated With Personal Protective Equipment - A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19. *Headache* **2020** ,60 , 864-877, doi:10.1111/head.13811.
- 67 Jacobs, J.L.; Ohde, S.; Takahashi, O.; Tokuda, Y.; Omata, F.; Fukui, T. Use of Surgical Face Masks to Reduce the Incidence of the Common Cold among Health Care Workers in Japan: A Randomized Controlled Trial. *Am J Infect Control* **2009** ,37 , 417-419, doi:10.1016/j.ajic.2008.11.002.
- 68 Ramirez-Moreno, J.M. Mask-Associated de Novo Headache in Healthcare Workers during the Covid-19 Pandemic. | MedRxiv. **2020**, doi:https://doi.org/10.1101/2020.08.07.20167957.
69. Shenal, B.V.; Radonovich, L.J.; Cheng, J.; Hodgson, M.; Bender, B.S. Discomfort and Exertion Associated with Prolonged Wear of Respiratory Protection in a Health Care Setting. *J Occup Environ Hyg* **2011** ,9 , 59-64, doi:10.1080/15459624.2012.635133.
- 70 Rains, S.A. The Nature of Psychological Reactance Revisited: A Meta-Analytic Review. *Human Communication Research* **2013** ,39 , 47-73, doi:https://doi.org/10.1111/j.1468-2958.2012.01443.x.
- Matusiak, Ł.; Szepietowska, M.; Krajewski, P.; Białynicki-Birula, R.; Szepietowski, J.C. Inconvenienti dovuti all'uso di maschere facciali durante la pandemia COVID-19: uno studio di indagine su 876 giovani. *Dermatologic Therapy* **2020** ,33 , e13567, doi:10.1111/dth.13567.
- 72 Foo, C.C.I.; Goon, A.T.J.; Leow, Y.; Goh, C. Adverse Skin Reactions to Personal Protective Equipment against Severe Acute Respiratory Syndrome - a Descriptive Study in Singapore. *Dermatite* **2006 da contatto** ,55 , 291-294, doi:10.1111/j.1600-0536.2006.00953.x.
- 73 Hua, W.; Zuo, Y.; Wan, R.; Xiong, L.; Tang, J.; Zou, L.; Shu, X.; Li, L. Short-Term Skin Reactions Following Use of N95 Respirators and Medical Masks. *Dermatite* **2020 da contatto** ,83 , 115-121, doi:10.1111/cod.13601.

74. Prousa, D. Studio dei disturbi psicologici e psico-vegetativi con le attuali prescrizioni di protezione orale-nasale. **2020**, doi:10.23668/psycharchives.3135.
75. Sell, T.K.; Hosangadi, D.; Trotochaud, M. Misinformation and the US Ebola Communication Crisis: Analyzing the Veracity and Content of Social Media Messages Related to a Fear-Inducing Infectious Disease Outbreak. *BMC Public Health***2020**, *20*, 550, doi:10.1186/s12889-020-08697-3.
76. Ryan, R.M.; Deci, E.L. Self-determination theory and the role of basic psychological needs in personality and the organization of behaviour. In *Handbook of personality: Theory and research*, 3rd ed; The Guilford Press: New York, NY, US, 2008; pp. 654-678 ISBN 978-1-59385-836-0.
77. Kent, J.M.; Papp, L.A.; Martinez, J.M.; Browne, S.T.; Coplan, J.D.; Klein, D.F.; Gorman, J.M. Specificity of Panic Response to CO(2) Inhalation in Panic Disorder: A Comparison with Major Depression and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am J Psychiatry***2001**, *158*, 58-67, doi:10.1176/appi.ajp.158.1.58.
78. Morris, L.S.; McCall, J.G.; Charney, D.S.; Murrrough, J.W. The Role of the Locus Coeruleus in the Generation of Pathological Anxiety. *Brain Neurosci Adv***2020**, *4*, doi:10.1177/2398212820930321.
79. Gorman, J.M.; Askanazi, J.; Liebowitz, M.R.; Fyer, A.J.; Stein, J.; Kinney, J.M.; Klein, D.F. Risposta all'iperventilazione in un gruppo di pazienti con disturbo di panico. *Am J Psychiatry***1984**, *141*, 857-861, doi:10.1176/ajp.141.7.857.
80. Tsugawa, A.; Sakurai, S.; Inagawa, Y.; Hirose, D.; Kaneko, Y.; Ogawa, Y.; Serisawa, S.; Takenoshita, N.; Sakurai, H.; Kanetaka, H.; et al. Awareness of the COVID-19 Outbreak and Resultant Depressive Tendencies in Patients with Severe Alzheimer's Disease. *JAD***2020**, *77*, 539-541, doi:10.3233/JAD-200832.
- Maguire, P.A.; Reay, R.E.; Looi, J.C. Nothing to Sneeze at - Uptake of Protective Measures against an Influenza Pandemic by People with Schizophrenia: Willingness and Perceived Barriers. *Australas Psychiatry***2019**, *27*, 171-178, doi:10.1177/1039856218815748.
82. COVID-19: Considerazioni sull'uso delle maschere | CDC Disponibile online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html> (consultato il 12 novembre 2020).
83. Lim, E.C.H.; Seet, R.C.S.; Lee, K. -H.; Wilder-Smith, E.P.V.; Chuah, B.Y.S.; Ong, B.K.C. Headaches and the N95 Face-mask among Healthcare Providers. *Acta Neurol Scand***2006**, *113*, 199-202, doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00560.x.
- Badri, F.M.A. Dermatite da contatto con maschere chirurgiche ed epidemiologia della dermatite da contatto negli operatori sanitari. *Current Allergy and Clinical Immunology***2017**, *30*, 183-188.
85. Scarano, A.; Inchingolo, F.; Lorusso, F. Facial Skin Temperature and Discomfort When Wearing Protective Face Masks: Valutazione dell'imaging a infrarossi termici e mani che spostano la maschera. *Int J Environ Res Public Health***2020**, *17*, doi:10.3390/ijerph17134624.
86. Luksamijarulkul, P.; Aiempadit, N.; Vatanasomboon, P. Contaminazione microbica sulle maschere chirurgiche usate dal personale ospedaliero e qualità dell'aria microbica nei loro reparti di lavoro: Un ospedale a Bangkok. *Oman Med J***2014**, *29*, 346-350, doi:10.5001/omj.2014.92.
87. Chughtai, A.A.; Stelzer-Braid, S.; Rawlinson, W.; Pontivivo, G.; Wang, Q.; Pan, Y.; Zhang, D.; Zhang, Y.; Li, L.; MacIntyre, C. R. Contaminazione da virus respiratori sulla superficie esterna delle maschere mediche utilizzate dagli operatori sanitari degli ospedali. *BMC Infect Dis***2019**, *19*, 491, doi:10.1186/s12879-019-4109-x.
88. Monalisa, D. Microbial Contamination of the Mouth Masks Used By Post- Graduate Students in a Private Dental Institution: An In-Vitro Study. **2017**, *7*.
89. Zhiqing, L.; Yongyun, C.; Wenxiang, C.; Mengning, Y.; Yuanqing, M.; Zhenan, Z.; Haishan, W.; Jie, Z.; Kerong, D.; Huiwu, L.; et al. Maschere chirurgiche come fonte di contaminazione batterica durante le procedure operative. *J Orthop Translat***2018**, *14*, 57-62, doi:10.1016/j.jot.2018.06.002.
90. Koch Institute, R. *Influenza Monthly Report*; Robert Koch Institute, 2020;
91. Techasatian, L.; Lebsing, S.; Uppala, R.; Thaowandee, W.; Chaiyarit, J.; Supakunpinyo, C.; Panombualert, S.; Mairiang, D.; Saengnipanthkul, S.; Wichajarn, K.; et al. The Effects of the Face Mask on the Skin Underneath: A Prospective Survey During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health***2020**, *11*, 2150132720966167, doi:10.1177/2150132720966167.
92. Lan, J.; Song, Z.; Miao, X.; Li, H.; Li, Y.; Dong, L.; Yang, J.; An, X.; Zhang, Y.; Yang, L.; et al. Skin Damage among Health Care Workers Managing Coronavirus Disease-2019. *J Am Acad Dermatol***2020**, *82*, 1215-1216, doi:10.1016/j.jaad.2020.03.014.

- 93 Szepietowski, J.C.; Matusiak, Ł.; Szepietowska, M.; Krajewski, P.K.; Białynicki-Birula, R. Face Mask-Induced Itch: A Self-Questionnaire Study of 2,315 Responders During the COVID-19 Pandemic. *Acta Derm Venereol* **2020**, *100*, adv00152, doi:10.2340/00015555-3536.
- 94 Darlenski, R.; Tsankov, N. COVID-19 Pandemic and the Skin: Cosa dovrebbero sapere i dermatologi? *Clin Dermatol* **2020**, doi:10.1016/j.clindermatol.2020.03.012.
- 95 Muley, P. 'Mask Mouth' - una nuova minaccia alla salute orale nell'era COVID - Dr Pooja Muley. *Dental Tribune South Asia* **2020**.
- 96 Klimek, L.; Huppertz, T.; Alali, A.; Spielhaupter, M.; Hörmann, K.; Matthias, C.; Hagemann, J. Una nuova forma di rinite irritante alle maschere FFP (FFP2/N95/KN95) durante la pandemia COVID-19. *World Allergy Organ J* **2020**, *13*, 100474, doi:10.1016/j.waojou.2020.100474.
97. COVID-19 Mythbusters - Organizzazione Mondiale della Sanità Disponibile online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters> (accesso il 28 gennaio 2021).
- 98 Asadi, S.; Cappa, C.D.; Barreda, S.; Wexler, A.S.; Bouvier, N.M.; Ristenpart, W.D. Efficacia delle maschere e delle coperture facciali nel controllo dell'emissione di particelle di aerosol verso l'esterno dalle attività respiratorie. *Scientific Reports* **2020**, *10*, 15665, doi:10.1038/s41598-020-72798-7.
- 99 Wong, C.K.M.; Yip, B.H.K.; Mercer, S.; Griffiths, S.; Kung, K.; Wong, M.C.; Chor, J.; Wong, S.Y. Effetto delle maschere facciali sull'empatia e la continuità relazionale: uno studio randomizzato controllato nelle cure primarie. *BMC Family Practice* **2013**, *14*, 200, doi:10.1186/1471-2296-14-200.
100. Organizzazione, W.H.; Fondo (UNICEF), U.N.C. WHO - Advice on the Use of Masks for Children in the Community in the Context of COVID-19: Annex to the Advice on the Use of Masks in the Context of COVID-19, 21 August 2020. **2020**
- 101 Person, E.; Lemercier, C.; Royer, A.; Reychler, G. Effet du port d'un masque de soins lors d'un test de marche de six minutes chez des sujets sains. *Revue des Maladies Respiratoires* **2018**, *35*, 264-268, doi:10.1016/j.rmr.2017.01.010.
- 102 Johnson, A.T.; Scott, W.H.; Phelps, S.J.; Caretti, D.M.; Koh, F.C. Come viene influenzato il comfort del respiratore dalla resistenza respiratoria? *RIVISTA-SOCIETÀ INTERNAZIONALE PER LA PROTEZIONE RESPIRATORIA*, *22*, 38.
- 103 Koh, F.C.; Johnson, A.T.; Scott, W.H.; Phelps, S.J.; Francis, E.B.; Cattungal, S. The Correlation Between Personality Type and Performance Time While Wearing a Respirator. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* **2006**, *3*, 317-322, doi:10.1080/15459620600691264.
104. *DGUV Grundsätze Für Arbeitsmedizinische...* | ISBN 978-3-87247-733-0 | *Fachbuch Online Kaufen - Lehmanns.De*; Gentner, A W, 2010; ISBN 978-3-87247-733-0.
105. Sfoglia per paese - NATLEX Disponibile online: https://www.ilo.org/dyn/natlex/natlex4.byCountry?p_lang=en (visitato il 28 gennaio 2021).
106. BAuA - SARS-CoV-2 FAQ Und Weitere Informationen - Kennzeichnung von Masken Aus USA, Kanada, Australien/Neuseeland, Japan, China Und Korea - Bundesanstalt Für Arbeitsschutz Und Arbeitsmedizin Disponibile online: <https://www.baua.de/DE/Themen/Arbeitsgestaltung-im-Betrieb/Coronavirus/pdf/Kennzeichnung-Masken.html> (accesso il 28 gennaio 2021).
107. Veit, M. La cosa principale è una maschera!? *DAZ.online* **2020**, p. 26,.
- 108 MacIntyre, C.R.; Seale, H.; Dung, T.C.; Hien, N.T.; Nga, P.T.; Chughtai, A.A.; Rahman, B.; Dwyer, D.E.; Wang, Q. A Cluster Randomised Trial of Cloth Masks Compared with Medical Masks in Healthcare Workers. *BMJ Open* **2015**, *5*, doi:10.1136/bmjopen-2014-006577.
- 109 MacIntyre, C.R.; Chughtai, A.A. Facemasks for the Prevention of Infection in Healthcare and Community Settings. *BMJ* **2015**, *350*, h694, doi:10.1136/bmj.h694.
- 110 MacIntyre, C.R.; Wang, Q.; Seale, H.; Yang, P.; Shi, W.; Gao, Z.; Rahman, B.; Zhang, Y.; Wang, X.; Newall, A.T.; et al. A Randomized Clinical Trial of Three Options for N95 Respirators and Medical Masks in Health Workers. *Am J Respir Crit Care Med* **2013**, *187*, 960-966, doi:10.1164/rccm.201207-1164OC.
- 111 Dellweg, D.; Lepper, P.M.; Nowak, D.; Köhnlein, T.; Olgemöller, U.; Pfeifer, M. [Position Paper della German Respiratory Society (DGP) on the Impact of Community Masks on Self-Protection and Protection of Others in Regard to Aerogen Transmitted Diseases]. *Pneumologia* **2020**, *74*, 331-336, doi:10.1055/a-1175-8578.

112. Luckman, A.; Zeitoun, H.; Isoni, A.; Loomes, G.; Vlaev, I.; Powdthavee, N.; Read, D. *Risk Compensation during COVID-19: The Impact of Face Mask Usage on Social Distancing*; OSF Preprints, 2020;
113. Sharma, I.; Vashnav, M.; Sharma, R. COVID-19 Pandemic Hype: Losers and Gainers. *Indian Journal of Psychiatry* **2020**, *62*, 420, doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_1060_20.
114. BfArM - Empfehlungen Des BfArM - Hinweise Des BfArM Zur Verwendung von Mund-Nasen-Bedeckungen (z.B. Selbst Hergestellten Masken, "Community- Oder DIY-Masken"), Medizinischen Gesichtsmasken Sowie Partikelfiltrierenden Halbmasken (FFP1, FFP2 Und FFP3) Im Zusammenhang Mit Dem Coronavirus (SARS-CoV-2 / Covid-19) Available online: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/schutzmasken.html> (accessed on 12 November 2020).
115. MacIntyre, C.R.; Wang, Q.; Cauchemez, S.; Seale, H.; Dwyer, D.E.; Yang, P.; Shi, W.; Gao, Z.; Pang, X.; Zhang, Y.; et al. A Cluster Randomized Clinical Trial Comparing Fit-Tested and Non-Fit-Tested N95 Respirators to Medical Masks to Prevent Respiratory Virus Infection in Health Care Workers. *Influenza Altri virus* **2011** *respiratori*, *5*, 170-179, doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00198.x.
116. Gralton, J.; McLaws, M.-L. Proteggere gli operatori sanitari dall'influenza pandemica: N95 o maschere chirurgiche? *Crit Care Med* **2010**, *38*, 657-667, doi:10.1097/ccm.0b013e3181b9e8b3.
117. Smith, J.D.; MacDougall, C.C.; Johnstone, J.; Copes, R.A.; Schwartz, B.; Garber, G.E. Effectiveness of N95 Respirators versus Surgical Masks in Protecting Health Care Workers from Acute Respiratory Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CMAJ* **2016**, *188*, 567-574, doi:10.1503/cmaj.150835.
118. Lee, S.-A.; Grinshpun, S.A.; Reponen, T. Respiratory Performance Offered by N95 Respirators and Surgical Masks: Valutazione del soggetto umano con aerosol di NaCl che rappresenta la gamma di dimensioni delle particelle batteriche e virali. *Ann Occup Hyg* **2008**, *52*, 177-185, doi:10.1093/annhyg/men005.
119. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* **2020**, doi:10.1056/NEJMoa2001017.
120. Oberg, T.; Brosseau, L.M. Surgical Mask Filter and Fit Performance. *Am J Infect Control* **2008**, *36*, 276-282, doi:10.1016/j.ajic.2007.07.008.
121. Eninger, R.M.; Honda, T.; Adhikari, A.; Heinonen-Tanski, H.; Reponen, T.; Grinshpun, S.A. Filter Performance of N99 and N95 Facepiece Respirators Against Virus and Ultrafine Particles. *Ann Occup Hyg* **2008**, *52*, 385-396, doi:10.1093/annhyg/men019.
122. Morawska, L. Droplet Fate in Indoor Environments, or Can We Prevent the Spread of Infection? *Indoor Air* **2006**, *16*, 335-347, doi:10.1111/j.1600-0668.2006.00432.x.
123. Ueki, H.; Furusawa, Y.; Iwatsuki-Horimoto, K.; Imai, M.; Kabata, H.; Nishimura, H.; Kawaoka, Y. Effectiveness of Face Masks in Preventing Airborne Transmission of SARS-CoV-2. *mSphere* **2020**, *5*, doi:10.1128/mSphere.00637-20.
124. Radonovich, L.J.; Simberkoff, M.S.; Bessesen, M.T.; Brown, A.C.; Cummings, D.A.T.; Gaydos, C.A.; Los, J.G.; Krosche, A.E.; Gibert, C.L.; Gorse, G.J.; et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: Uno studio clinico randomizzato. *JAMA* **2019**, *322*, 824, doi:10.1001/jama.2019.11645.
125. Loeb, M.; Dafoe, N.; Mahony, J.; John, M.; Sarabia, A.; Glavin, V.; Webby, R.; Smieja, M.; Earn, D.J.D.; Chong, S.; et al. Surgical Mask vs N95 Respirator for Preventing Influenza Among Health Care Workers: A Randomized Trial. *JAMA* **2009**, *302*, 1865, doi:10.1001/jama.2009.1466.
126. Konda, A.; Prakash, A.; Moss, G.A.; Schmoldt, M.; Grant, G.D.; Guha, S. Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory Cloth Masks. *ACS Nano* **2020**, *14*, 6339-6347, doi:10.1021/acsnano.0c03252.
127. Chughtai, A. L'uso di maschere di stoffa nella pratica del controllo delle infezioni - Evidence and Policy Gaps | *International Journal of Infection Control*. **2013**, doi:<https://doi.org/10.3396/ijic.v9i3.11366>.
128. Test di laboratorio - Maschere protettive nel test di resistenza: La maggior parte dei filtri è insufficiente Disponibile online: <https://www.srf.ch/news/panorama/labortest-schutzmasken-im-haertetest-die-meisten-filtern-ungenuegend> (consultato il 12 novembre 2020).
129. MacIntyre, C.R.; Cauchemez, S.; Dwyer, D.E.; Seale, H.; Cheung, P.; Browne, G.; Fasher, M.; Wood, J.; Gao, Z.; Booy, R.; et al. Face Mask Use and Control of Respiratory Virus Transmission in Households. *Emerg Infect Dis* **2009**, *15*, 233-241, doi:10.3201/eid1502.081167.

130. Xiao, J.; Shiu, E.Y.C.; Gao, H.; Wong, J.Y.; Fong, M.W.; Ryu, S.; Cowling, B.J. Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings-Personal Protective and Environmental Measures - Volume 26, Number 5-May 2020 - Emerging Infectious Diseases Journal - CDC., doi:10.3201/eid2605.190994.
131. Aiello, A.E.; Murray, G.F.; Perez, V.; Coulborn, R.M.; Davis, B.M.; Uddin, M.; Shay, D.K.; Waterman, S.H.; Monto, A.S. Mask Use, Hand Hygiene, and Seasonal Influenza-like Illness among Young Adults: A Randomized Intervention Trial. *J Infect Dis* **2010**, *201*, 491-498, doi:10.1086/650396.
132. Bundgaard, H.; Bundgaard, J.S.; Raaschou-Pedersen, D.E.T.; von Buchwald, C.; Todsén, T.; Norsk, J.B.; Pries-Heje, M.M.; Vissing, C.R.; Nielsen, P.B.; Winsløw, U.C.; et al. Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers. *Ann Intern Med* **2020**, doi:10.7326/M20-6817.
133. Smart, N.R.; Horwell, C.J.; Smart, T.S.; Galea, K.S. Assessment of the Wearability of Facemasks against Air Pollution in Primary School-Aged Children in London. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2020**, *17*, 3935, doi:10.3390/ijerph17113935.
134. Forgie, S.E.; Reitsma, J.; Spady, D.; Wright, B.; Stobart, K. The "Fear Factor" for Surgical Masks and Face Shields, as Perceived by Children and Their Parents. *Pediatrics* **2009**, *124*, e777-781, doi:10.1542/peds.2008-3709.
135. Schwarz, S.; Jenetzky, E.; Krafft, H.; Maurer, T.; Martin, D. *Corona Children Studies "Co-Ki": First Results of a Germany-Wide Registry on Mouth and Nose Covering (Mask) in Children*; 2020;
136. Zoccal, D.B.; Furuya, W.I.; Bassi, M.; Colombari, D.S.A.; Colombari, E. Il nucleo del tratto solitario e la coordinazione delle attività respiratoria e simpatica. *Front Physiol* **2014**, *5*, 238, doi:10.3389/fphys.2014.00238.
137. Neilson, S. La maschera chirurgica non è adatta alla riduzione del rischio. *CMAJ* **2016**, *188*, 606-607, doi:10.1503/cmaj.151236.
138. SOCIUM Research Center on Inequality and Social Policy, Università di Brema Disponibile online: <https://www.socium.uni-bremen.de/ueber-das-socium/aktuelles/archiv/> (consultato il 28 gennaio 2021).
139. Fadare, O.O.; Okoffo, E.D. Covid-19 Face Masks: Una potenziale fonte di fibre microplastiche nell'ambiente. *Sci Total Environ* **2020**, *737*, 140279, doi:10.1016/j.scitotenv.2020.140279.
140. Potluri, P.; Needham, P. *Technical Textiles for Protection (Manchester EScholar - The University of Manchester)*; Woodhead Publishing, 2005;
141. Schnurr, R.E.J.; Alboiu, V.; Chaudhary, M.; Corbett, R.A.; Quanz, M.E.; Sankar, K.; Srain, H.S.; Thavarajah, V.; Xanthos, D.; Walker, T.R. Reducing Marine Pollution from Single-Use Plastics (SUPs): A Review. *Mar Pollut Bull* **2018**, *137*, 157-171, doi:10.1016/j.marpolbul.2018.10.001.
142. Reid, A.J.; Carlson, A.K.; Creed, I.F.; Eliason, E.J.; Gell, P.A.; Johnson, P.T.J.; Kidd, K.A.; MacCormack, T.J.; Olden, J.D.; Ormerod, S.J.; et al. Emerging Threats and Persistent Conservation Challenges for Freshwater Biodiversity. *Biol Rev Camb Philos Soc* **2019**, *94*, 849-873, doi:10.1111/brv.12480.
143. Fisher, K.A.; Tenforde, M.W.; Feldstein, L.R.; Lindsell, C.J.; Shapiro, N.I.; Files, D.C.; Gibbs, K.W.; Erickson, H.L.; Prekker, M.E.; Steingrub, J.S.; et al. Community and Close Contact Exposures Associated with COVID-19 among Symptomatic Adults ≥18 Years in 11 Outpatient Health Care Facilities - United States, July 2020. *MMWR. Rapporto* **2020** settimanale su morbilità e mortalità, *69*, 1258-1264, doi:10.15585/mmwr.mm6936a5.
144. Belkin, N. The Evolution of the Surgical Mask: Filtering Efficiency versus Effectiveness. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1997**, *18*, 49-57, doi:10.2307/30141964.
145. Cowling, B.J.; Chan, K.-H.; Fang, V.J.; Cheng, C.K.Y.; Fung, R.O.P.; Wai, W.; Sin, J.; Seto, W.H.; Yung, R.; Chu, D.W.S.; et al. Facemasks and Hand Hygiene to Prevent Influenza Transmission in Households: A Cluster Randomized Trial. *Ann Intern Med* **2009**, *151*, 437-446, doi:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00142.
146. Cowling, B.J.; Zhou, Y.; Ip, D.K.M.; Leung, G.M.; Aiello, A.E. Face Masks to Prevent Transmission of Influenza Virus: A Systematic Review. *Epidemiology & Infection* **2010**, *138*, 449-456, doi:10.1017/S0950268809991658.
147. Institute of Medicine (US) Committee on Personal Protective Equipment for Healthcare Personnel to Prevent Transmission of Pandemic Influenza and Other Viral Respiratory Infections: Current Research Issues *Preventing Transmission of Pandemic Influenza and Other Viral Respiratory Diseases: Personal Protective Equipment for Healthcare Personnel: Update 2010*; Larson, E.L., Liverman, C.T., Eds; National Academies Press (US): Washington (DC), 2011; ISBN 978-0-309-16254-8.

148. Matuschek, C.; Moll, F.; Fangerau, H.; Fischer, J.C.; Zänker, K.; van Griensven, M.; Schneider, M.; Kindgen-Milles, D.; Knoefel, W.T.; Lichtenberg, A.; et al. The History and Value of Face Masks. *European Journal of Medical Research* **2020** , *25* , 23, doi:10.1186/s40001-020-00423-4.
- 149 Spooner, J.L. Storia delle maschere chirurgiche. *AORN Journal* **1967** , *5* , 76-80, doi:10.1016/S0001-2092(08)71359-0.
- 150 Burgess, A.; Horii, M. Risk, Ritual and Health Responsibilisation: Japan's "safety Blanket" of Surgical Face Mask-Wearing. *Sociol Health Illn* **2012** , *34* , 1184-1198, doi:10.1111/j.1467-9566.2012.01466.x.
- 151 Beck, U. *Risk Society, Towards a New Modernity*; SAGE Publications Ltd; 1992;
- 152 Cheng, K.K.; Lam, T.H.; Leung, C.C. Indossare maschere facciali nella comunità durante la pandemia COVID-19: altruismo e solidarietà. *Lancet* **2020** , doi:10.1016/S0140-6736(20)30918-1.
153. Melnychuk, M.C.; Dockree, P.M.; O'Connell, R.G.; Murphy, P.R.; Balsters, J.H.; Robertson, I.H. Coupling of Respiration and Attention via the Locus Coeruleus: Effects of Meditation and Pranayama. *Psicofisiologia* **2018** , *55* , e13091, doi:https://doi.org/10.1111/psyp.13091.
154. Andresen, M.C.; Kunze, D.L. Nucleus Tractus Solitarius--Gateway to Neural Circulatory Control. *Annu Rev Physiol* **1994** , *56* , 93-116, doi:10.1146/annurev.ph.56.030194.000521.
155. Kline, D.D.; Ramirez-Navarro, A.; Kunze, D.L. Depressione adattativa nella trasmissione sinaptica nel nucleo del tratto solitario dopo In Vivo cronica ipossia intermittente: prove per la plasticità omeostatica. *J. Neurosci.* **2007** , *27* , 4663-4673, doi:10.1523/JNEUROSCI.4946-06.2007.
156. King, T.L.; Heesch, C.M.; Clark, C.G.; Kline, D.D.; Hasser, E.M. L'ipossia attiva i neuroni del Nucleus Tractus Solitarii che proiettano al nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2012** , *302* , R1219-1232, doi:10.1152/ajpregu.00028.2012.
- 157 Yackle, K.; Schwarz, L.A.; Kam, K.; Sorokin, J.M.; Huguenard, J.R.; Feldman, J.L.; Luo, L.; Krasnow, M.A. Breathing Control Center Neurons That Promote Arousal in Mice. *Scienza* **2017** , *355* , 1411-1415, doi:10.1126/science.aai7984.
158. Menuet, C.; Connelly, A.A.; Bassi, J.K.; Melo, M.R.; Le, S.; Kamar, J.; Kumar, N.N.; McDougall, S.J.; McMullan, S.; Allen, A.M. PreBötzing Complex Neurons Drive Respiratory Modulation of Blood Pressure and Heart Rate. *Elife* **2020** , *9* , doi:10.7554/eLife.57288.
- 159 Zope, S.A.; Zope, R.A. Sudarshan Kriya Yoga: Respirazione per la salute. *Int J Yoga* **2013** , *6* , 4-10, doi:10.4103/0973-6131.105935.
160. Cummins, E.P.; Strowitzki, M.J.; Taylor, C.T. Mechanisms and Consequences of Oxygen and Carbon Dioxide Sensing in Mammals. *Physiol Rev* **2020** , *100* , 463-488, doi:10.1152/physrev.00003.2019.
- 161 Jafari, M.J.; Khajevandi, A.A.; Mousavi Najarkola, S.A.; Yekaninejad, M.S.; Pourhoseingholi, M.A.; Omid, L.; Kalantary, S. Association of Sick Building Syndrome with Indoor Air Parameters. *Tanaffos* **2015** , *14* , 55-62.
- 162 Redlich, C.A.; Sparer, J.; Cullen, M.R. Sick-building syndrome. *Lancet* **1997** , *349* , 1013-1016, doi:10.1016/S0140-6736(96)07220-0.
- 163 Kaw, R.; Hernandez, A.V.; Walker, E.; Aboussouan, L.; Mokhlesi, B. Determinanti dell'ipercapnia in pazienti obesi con apnea ostruttiva del sonno: una revisione sistematica e una meta analisi di studi di coorte. *Chest* **2009** , *136* , 787-796, doi:10.1378/chest.09-0615.
- 164 Edwards, N.; Wilcox, I.; Polo, O.J.; Sullivan, C.E. Hypercapnic Blood Pressure Response Is Greater during the Luteal Phase of the Menstrual Cycle. *Journal of Applied Physiology* **1996** , *81* , 2142-2146, doi:10.1152/jappl.1996.81.5.2142.
165. Services, A.C. What People With Asthma Need to Know About Face Masks and Coverings During the COVID-19 Pandemic Disponibile online: <https://community.aafa.org/blog/what-people-with-asthma-need-to-know-about-face-masks-and-coverings-during-the-covid-19-pandemic> (accesso il 29 gennaio 2021).
166. Shigemura, M.; Lecuona, E.; Angulo, M.; Homma, T.; Rodríguez, D.A.; Gonzalez-Gonzalez, F.J.; Welch, L.C.; Amarelle, L.; Kim, S.-J.; Kaminski, N.; et al. Hypercapnia Increases Airway Smooth Muscle Contractility via Caspase-7-Mediated MiR-133a-RhoA Signaling. *Sci Transl Med* **2018** , *10* , doi:10.1126/scitranslmed.aat1662.
167. Roberge, R. Facemask Use by Children during Infectious Disease Outbreaks. *Biosecur Bioterror* **2011** , *9* , 225-231, doi:10.1089/bsp.2011.0009.

168. Schwarz, S.; Jenetzky, E.; Krafft, H.; Maurer, T.; Steuber, C.; Reckert, T.; Fischbach, T.; Martin, D. Corona nei bambini: Lo studio Co-Ki. *Monatsschr Kinderheilkd* **2020**, doi:10.1007/s00112-020-01050-3.
169. van der Kleij, L.A.; De Vis, J.B.; de Bresser, J.; Hendrikse, J.; Siero, J.C.W. Arterial CO₂ Pressure Changes during Hypercapnia Are Associated with Changes in Brain Parenchymal Volume. *Eur Radiol Exp* **2020**, *4*, doi:10.1186/s41747-020-0144-z.
170. Geer Wallace, M.A.; Pleil, J.D. Evolution of Clinical and Environmental Health Applications of Exhaled Breath Research: Review of Methods: Instrumentation for Gas-Phase, Condensate, and Aerosols. *Anal Chim Acta* **2018**, *1024*, 18-38, doi:10.1016/j.aca.2018.01.069.
171. Sukul, P.; Schubert, J.K.; Zanaty, K.; Trefz, P.; Sinha, A.; Kamysek, S.; Miekisch, W. Exhaled Breath Compositions under Varying Respiratory Rhythms Reflect Ventilatory Variations: Translating Breathomics towards Respiratory Medicine. *Scientific Reports* **2020**, *10*, 14109, doi:10.1038/s41598-020-70993-0.
172. Lai, P.S.; Christiani, D.C. Long-Term Respiratory Health Effects in Textile Workers. *Curr Opin Pulm Med* **2013**, *19*, 152-157, doi:10.1097/MCP.0b013e32835cee9a.
173. Goetz, L.H.; Schork, N.J. Personalized Medicine: Motivation, Challenges and Progress. *Fertil Steril* **2018**, *109*, 952-963, doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
174. Samannan, R.; Holt, G.; Calderon-Candelario, R.; Mirsaeidi, M.; Campos, M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with COPD. *Annals ATS* **2020**, doi:10.1513/AnnalsATS.202007-812RL.
175. Streeck, H.; Schulte, B.; Kuemmerer, B.; Richter, E.; Hoeller, T.; Fuhrmann, C.; Bartok, E.; Dolscheid, R.; Berger, M.; Wessendorf, L.; et al. Infection Fatality Rate of SARS-CoV-2 Infection in a German Community with a Super-Spreading Event. *medRxiv* **2020**, 2020.05.04.20090076, doi:10.1101/2020.05.04.20090076.
176. Ioannidis, J. The Infection Fatality Rate of COVID-19 Inferred from Seroprevalence Data. *medRxiv* **2020**, 2020.05.13.20101253, doi:10.1101/2020.05.13.20101253.
177. Executive Board: Special Session on the COVID-19 Response Disponibile online: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/10/05/default-calendar/executive-board-special-session-on-the-covid19-response> (accesso il 13 novembre 2020).
178. Conferenza, I.H. WHO - Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. 1946. *Bollettino dell'Organizzazione Mondiale della Sanità*, *80* 983-984.