



EBOOKECM JOURNAL
N. 3 - MAR 2022



LONG

COVID

ARTICOLI SELEZIONATI E TRADOTTI DA

Brain, Behavior and Immunity // Quality of Life Research
// Frontiers in Immunology // Viruses // Frontiers in Aging
Neuroscience // Travel Medicine and Infectious Disease
// MDPI Biology // BMC Infectious Agents and Cancer
// BMJ Global Health // MDPI Journal of Cardiovascular
Development and Disease // MDPI Healthcare...

La presente pubblicazione è accreditata come **corso ECM FAD** solo attraverso apposita registrazione su www.ebookecm.it

EBOOKECM JOURNAL N. 3

In collaborazione con **Springer Healthcare Italia**

Titolo: LONG COVID

Curatela: Alberto Enrico Maraolo

Traduzioni: Giuditta Spassini

Editing e copertina: Attilio Scullari

Concept copertina: Licia Casula

Direzione editoriale: Carlo Duò, Mario Marcello Verona

Data Pubblicazione: Marzo 2022



Licenza Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Questa pubblicazione è liberamente scaricabile, copiabile e ridistribuibile su ogni media o in ogni formato, previa citazione completa delle fonti e indicazione delle eventuali modifiche effettuate. Non è possibile invece distribuire la pubblicazione per fini commerciali diretti o indiretti.

[Leggi il testo della licenza integrale.](#)



COLLANA EBOOKECM

EBOOK PER L'EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA © 2022

ISBN: 9788831253543

ISSN: 2785-2911

BOOKIA SRL. Servizi di editoria accreditata, Piazza Deffenu 12, 09125 Cagliari.

INDICE

INTRODUZIONE DELL'EDITORE	5
Long Covid & PASC – Post Covid Sequelae of SARS-CoV-2	6
I social media possono essere una fonte affidabile di informazione? Un'analisi delle correlazioni tra Facebook e PubMed sulla sindrome Long-Covid	8
Long-Covid: la pandemia che rischia di persistere più a lungo	13
1 - Problemi nella qualità della vita legati alla salute e ai sintomi nei pazienti con COVID-19 attivo o post-COVID-19: revisione sistematica della letteratura	18
2 - Conseguenze post-acute della COVID-19 e disfunzione autonoma cardiovascolare: cosa sappiamo?	37
3 - Strategie per valutare i risultati dei sopravvissuti a long-COVID-19 e post-COVID	57
4 - Conseguenze psichiatriche e neuropsichiatriche della COVID-19: una revisione sistematica	68
5 - Definire la long-COVID: revisione sistematica in corso	102
6 - Raccomandazioni per riconoscere, diagnosticare e gestire la long-COVID: uno studio Delphi	121
7 - Conseguenze neurologiche della COVID-19: revisione	146
8 - Complicazioni sanitarie della long-Covid e post-Covid: revisione aggiornata sulle condizioni cliniche e i loro possibili meccanismi molecolari	159
9 - Complicazioni neurologiche della COVID-19 associate all'età: revisione sistematica e meta-analisi	192
10 - Manifestazioni autoimmuni e reumatiche associate alla COVID-19 negli adulti: revisione sistematica aggiornata	222
11 - La terapia cognitivo-comportamentale potrebbe essere un trattamento efficace per la long-COVID e la sindrome da fatica post COVID-19? Lezioni dallo studio Qure per la sindrome da fatica Q-Fever	243
12 - Conseguenze della COVID-19 in adulti di età inferiore ai 50 anni: revisione sistematica	272

13 - Sintomi psicologici nei pazienti COVID-19: approfondimenti sulla fisiopatologia e sui fattori di rischio della long-COVID-19	286
Bibliografia	309
Le fonti di questo numero	466

INTRODUZIONE DELL'EDITORE

Viviamo tempi veloci e complessi.

Abbiamo visto in pochi anni costrutti teorici e discipline accelerare improvvisamente, per rispondere a cambiamenti intorno a noi che pensavamo improbabili se non impossibili. Questo ci ha imposto una richiesta di attenzione inedita, una capacità di analizzare dati ed offrire risposte in tempi brevissimi, con poste in gioco sempre più alte. È necessario essere più veloci a *capire* ed essere più veloci ad *agire*.

Per questo abbiamo sempre più bisogno di un'informazione diretta, falsificabile ma non falsificata, accessibile *ma* di qualità. Una risposta arriva dal modello dell'Open Science, di cui l'Open Access è solo un (importante) tassello, insieme alla disponibilità dei dati in formato aperto in tutte le fasi della ricerca, di nuovi modelli di metriche e peer-reviewing, una nuova epistemologia che preveda forme di *citizen science*.

Tuttavia, per trasformare l'informazione in azione, per fare "bene ed in fretta" è vitale fare rete, moltiplicare le partnership con realtà capaci di essere on *the cutting edge*. Mettere insieme competenze, tralasciare personalismi e condividere i nostri tratti più pregiati al fine di creare qualcosa di migliore delle singole parti.

È da questi ragionamenti che nasce l'EBJ n.3, il primo numero dell'E-bookecm Journal realizzato in partnership con un editore. E come meglio inaugurare questo modello, se non con Springer Healthcare, nostro partner editoriale dal 2017. Siamo felici di presentarlo alle nostre lettrici ed ai nostri lettori, sia in formato Open Access, aperto per la fruizione e liberamente scaricabile e condivisibile, che come contenuto accreditato ECM.

Buona lettura-studio,

Bruxelles, 18 marzo 2022

M. Marcello Verona

LONG COVID & PASC – POST COVID SEQUELAE OF SARSCOV-2

Una revisione sistematica pubblicata su Scientific Reports che ha preso in considerazione oltre 18.000 articoli scientifici sul Long Covid ha identificato oltre 50 sintomi persistenti nel tempo. Ma che cosa si intende esattamente per “Long Covid”? La maggior parte dei soggetti che sono stati affetti da COVID-19 ha segnalato manifestazioni persistenti ben al di là della fase acuta, ovvero le cosiddette sequele post-acute di SARS-CoV-2 (PASC, o “covid lungo”).

Il lungo COVID può colpire anche coloro che inizialmente erano lievemente sintomatici o asintomatici e includere una serie di sintomi neurologici, respiratori, cardiovascolari e gastrointestinali, causando stati di debilitazione permanente e prolungata in alcuni individui. Finora le ricerche sul Long Covid sono risultate piuttosto complesse e lacunose, in parte anche a causa di metodi di studio eterogenei nonché a causa dell’assenza di uno standard di riferimento per connotare i diversi fenotipi.

Dal un punto di vista della metodologia della ricerca clinica e dell’autorevolezza e affidabilità dei contenuti, è necessario partire sempre da ricerche approfondite che si basino su contenuti scientifici validati da esperti. Per quanto di grande valore, i contributi dei pazienti forniscono un quadro individuale che va inserito all’interno di un contesto clinico, epidemiologico e terapeutico più ampio, con la necessità di ulteriore validazione a cura di esperti, sulla base di materiali peer reviewed.

È per questo che proponiamo ai nostri lettori la traduzione di alcuni articoli che – a nostro avviso – rappresentano una selezione sicuramente non esaustiva ma che ha l’intento di fornire un quadro di insieme utile per specialisti, medici di medicina

generale, pediatri e professionisti sanitari non solo come supporto alla situazione emergenziale causata dalla pandemia ma soprattutto per una migliore comprensione di una serie di dinamiche di interazione con i pazienti che molto probabilmente si protrarranno per molti anni.

Alessandro Gallo
Direttore generale Springer Italia

I SOCIAL MEDIA POSSONO ESSERE UNA FONTE AFFIDABILE DI INFORMAZIONE? UN'ANALISI DELLE CORRELAZIONI TRA FACEBOOK E PUBMED SULLA SINDROME LONG-COVID

La diffusione dei Big Data, caratterizzati dalla capacità di offrire, in tempi rapidi, grosse quantità di dati con un'ampia varietà, può diventare valore per aziende, enti, governi, etc. Negli anni, sono stati diversi i tentativi, da parte della comunità scientifica, di sfruttare le fonti aperte nel tentativo di identificare ed analizzare tendenze. Esempi recenti riguardano lo studio dell'andamento della pandemia da COVID-19 [1] che si ispira alla tecnica di sfruttare i Google "trend" ma che sposta l'attenzione sul monitoraggio dei post sui social media. Le potenzialità generate dalla condivisione da parte degli utenti di pensieri, stati d'animo ed esperienze, sono però legate alla minaccia delle fake news e, più in generale, della disinformazione che possono generare. Tale problematica è una delle caratteristiche intrinseche che contraddistinguono i Big Data. Quando si ha a che fare con grosse moli di dati, provenienti da sorgenti diverse, con un rapido tasso di evoluzione e di variabilità, si deve necessariamente tener conto del grado di credibilità del dato stesso. Questo aspetto è ampiamente affrontato dalla comunità scientifica, e resta un tema aperto, sia in termini di studi relativi ad approcci per l'identificazione di fake news e, dunque, orientati alla classificazione dei contenuti [2], sia approcci per la comprensione dei "meccanismi" che ne regolano la diffusione [3].

Nell'ambito della valutazione della veridicità dei contenuti, questo lavoro di ricerca intende mettere a confronto diverse sorgenti informative con altrettanti livelli di affidabilità dei conte-

nuti per dare una misura di attendibilità a nuove informazioni collegate a esperienze personali relative alla sindrome Post-covid.

L'idea nasce dalle potenzialità che i nuovi sistemi di condivisione delle informazioni, come i social media, offrono. In essi, le persone sono libere di condividere le proprie esperienze senza freni né vincoli. La possibilità di avere una quantità di informazioni eterogenee tra loro provenienti da altrettanti pazienti con diverse esperienze personali e quasi in tempo reale, può essere un importante contributo per la ricerca in termini, ad esempio, di farmacovigilanza, o vigilanza di patologie, in generale. Tuttavia, le caratteristiche intrinseche del Web e dei social media che li rendono così interessanti, sono le stesse che ne inibiscono un utilizzo massivo in termini di monitoraggio. Le informazioni condivise, infatti, sono difficilmente riscontrabili, dunque, con un basso livello di affidabilità.

Risultati recenti provenienti da studi effettuati dal gruppo di ricerca dell'Università degli Studi di Salerno [4][5] dimostrano come sia possibile mettere in relazione fonti meno affidabili con fonti riconosciute più attendibili e, dunque, assegnare un livello di credibilità alle informazioni (e.g., testimonianze, notizie, etc.) provenienti dai mezzi di condivisione come i social media. Nella fattispecie, la proposta in oggetto intende mettere a confronto i post Facebook provenienti da un gruppo Facebook pubblico *Noi che il Covid lo abbiamo sconfitto. Sindrome Post Covid #LongCovid* <https://www.facebook.com/groups/3044276745637072> e gli articoli scientifici sul tema Long Covid pubblicati in PubMed.

La metodologia proposta intende coadiuvare tecnologie di Natural Language Processing con tecnologie di Artificial Intelligence per generare e confrontare Knowledge Base costruite su dati non strutturati. In particolare, dall'analisi parallela di post e abstract delle pubblicazioni scientifiche si intendono estrarre due rispettive concettualizzazioni che ne caratterizzino i contenuti. L'analisi nel testo consiste in un parsing sintattico e un'analisi semantica. Il primo ha come obiettivo l'identificazione della struttura grammaticale del testo in esame, la seconda, dà una connotazione concettuale ai termini, tramite Common Sense

Knowledge (CSK) quali DBpedia¹ e BabelNet². Il fine è quello di identificare il significato dei termini legato al contesto in cui ricadono, e portare alla luce i riferimenti a sintomatologie, patologie, farmaci assunti, etc.

A partire dai risultati dell'analisi testuale, vengono costruite triple del tipo <oggetto, predicato, oggetto> che, a loro volta, tramite algoritmi di Machine Learning vengono unite per generare una struttura a grafo che intende anche ereditare la struttura lessicale dei termini contenuti nelle triple stesse. Essa viene definita **Knowledge Graph (KG)** e sarà specificata per ciascuna fonte informativa (i.e., una per i post e l'altra per i paper). L'obiettivo è sfruttare la conoscenza intrinseca delle CSK per estendere le informazioni contenute nei post e nei paper per agevolarne il matching successivo.

Si supponga di avere, da un lato un post in cui si fa riferimento a “dolori al braccio” e dall'altra, l'evidenza, da un articolo scientifico di, più genericamente, “dolori agli arti”. Sapere, tramite le strutture linguistiche, che un braccio è un arto superiore e, dunque, un arto, è sicuramente vantaggioso per il matching corretto tra le due informazioni.

Quando si parla di matching tra le due Knowledge Base generate, esistono due possibili soluzioni. La prima ricade nella gestione, appunto, del **graph matching**: un sistema che identifica porzioni di grafi diversi che rappresentano gli stessi concetti. D'altra parte, sfruttando algoritmi di Machine Learning per **link prediction**, è possibile, data la testimonianza di un sintomo, riscontrarne la presenza nel KG relativo alla fonte più attendibile (i.e., PubMed) e dare anche un valore di credibilità proporzionale alla probabilità, appunto, di trovare lo stesso link (i.e., tra patologia Long Covid e sintomo in oggetto) nel grafo di PubMed. Un algoritmo di link prediction, sulla base di quanto ha imparato durante una fase di apprendimento, è in grado di stabilire se la presenza di un link, ovvero un collegamento tra due nodi, ha

¹ <https://www.dbpedia.org/> – ultimo accesso 8 marzo 2022

² <https://babelnet.org/> – ultimo accesso 8 marzo 2022

senso di esistere. I nodi, in questo caso, possono identificare la sintomatologia e la patologia di Long Covid, ma in generale, possono associare un peso a qualunque tipo di relazione presente tra i nodi del grafo stesso. In Figura 1 è riportata una dashboard relativa alle evidenze riscontrate da una prima analisi dei post condivisi nel gruppo Facebook, e gli articoli scientifici pubblicati in PubMed fino al 1 Marzo 2022 in riferimento alla sindrome Post-covid. La dashboard contiene tre grafici:

1. il primo, in alto a sinistra, riporta, in ordine di frequenza i sintomi o le parti anatomiche riconosciute nei post Facebook;
2. il secondo, in alto a destra, è analogo al precedente, ma per gli articoli di PubMed;
3. il terzo, in basso, incrocia i risultati dei primi due per dare evidenza di quali sarebbero le evidenze denunciate dagli utenti in Facebook facilmente riscontrabili anche in letteratura.

Da questa prima analisi si evincono delle evidenti correlazioni tra quanto menzionato sul gruppo Facebook e quanto documentato in letteratura. Sono tuttavia necessari ulteriori approfondimenti e correzioni statistiche per valutare se le correlazioni rilevate possono essere riferite a sottopopolazioni di pazienti con sintomi specifici all'interno di periodi temporali equivalenti e nel quadro di contesti geografici che possono essere considerati appropriati per una comparazione.

Giuseppe Fenza

Professore Associato Dipartimento di Scienze Aziendali – Management & Innovation Systems, Università degli Studi di Salerno

Mariacristina Gallo

Ricercatrice Dipartimento di Scienze Aziendali – Management & Innovation Systems, Università degli Studi di Salerno

Alessandro Gallo

Direttore Generale Springer Italia

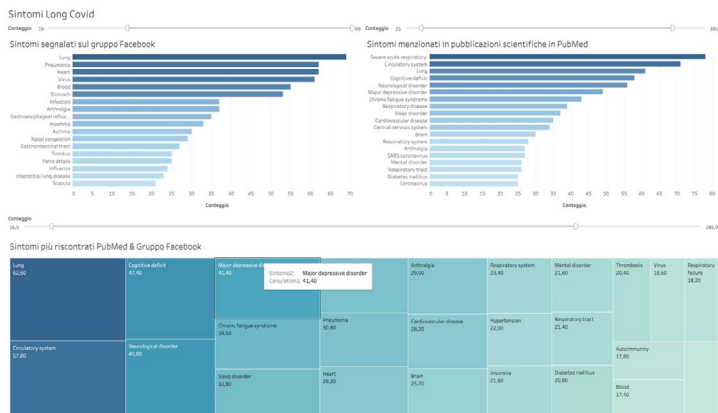


Figura 1 – Dashboard evidenze Facebook e PubMed

RIFERIMENTI

- [1] Guo, S., Fang, F., Zhou, T., Zhang, W., Guo, Q., Zeng, R., ... & Lu, X. (2021). Improving Google flu trends for COVID-19 estimates using Weibo posts. *Data Science and Management*, 3, 13-21.
- [2] Montagni, I., Ouazzani-Touhami, K., Mebarki, A., Texier, N., Schück, S., Tzourio, C., & Confins Group. (2021). Acceptance of a Covid-19 vaccine is associated with ability to detect fake news and health literacy. *Journal of Public Health*, 43(4), 695-702.
- [3] Gallotti, R., Valle, F., Castaldo, N., Sacco, P., & De Domenico, M. (2020). Assessing the risks of ‘infodemics’ in response to COVID-19 epidemics. *Nature Human Behaviour*, 4(12), 1285-1293.
- [4] Michela De Rosa, Giuseppe Fenza, Alessandro Gallo, Mariacristina Gallo, Vincenzo Loia: Pharmacovigilance in the era of social media: Discovering adverse drug events cross-relating Twitter and PubMed. *Future Gener. Comput. Syst.* 114: 394-402 (2021)
- [5] Carmen De Maio, Giuseppe Fenza, Mariacristina Gallo, Vincenzo Loia, Alberto Volpe: Cross-relating heterogeneous Text Streams for Credibility Assessment. *EAIS 2020*: 1-8

LONG-COVID: LA PANDEMIA CHE RISCHIA DI PERSISTERE PIÙ A LUNGO

Fin da maggio 2020, ben prima dell'introduzione di terapie che avessero un' utilità clinica e soprattutto ben prima dell'avvento dei vaccini, si è cercato di predire l'evoluzione della pandemia da SARS-CoV-2 [1]. Un elemento è stato sovente ignorato nei vari modelli: l'impatto del Long-Covid nella popolazione generale e sui sistemi sanitari. Ma cos'è il Long-Covid?

Occorre fare un passo indietro. Conseguenze a lungo dell'infezione da coronavirus maggiori erano note da anni: uno studio canadese pubblicato 2011 descriveva in una coorte di sopravvissuti alla prima SARS (a Toronto vi era stato il primo *outbreak* nel mondo occidentale), seguiti fino a 36 mesi dopo l'infezione, la presenza di manifestazioni quali fatica cronica, dolore, debolezza, depressione e alterazioni del sonno [2]. Una revisione sistematica effettuata nelle fasi iniziali della pandemia in corso riscontrava rilievi simili anche in coloro che erano sopravvissuti alla MERS, preconizzando la necessità di contemplare al più presto programmi di riabilitazione cardio-polmonare e psicologica per i pazienti affetti da COVID-19, e non solo per quelli colpiti da sindrome post-terapia intensiva (PICS, *post-intensive care syndrome*) [3].

La PICS è un'entità ben nota che affligge una quota non irrilevante di coloro i quali sopravvivono a un ricovero in terapia intensiva, innescato da qualsivoglia ragione, specialmente quando si determinano condizioni quali durata degenza di almeno una settimana, necessità di ventilazione invasiva, sepsi [4]. Tuttavia, con Long-Covid si intende un quadro che può interessare l'intero spettro di persone affette da COVID-19, da quelle con malattia molto lieve a quelle con malattia grave [5]. Risulta chiaro che il Long-Covid non è dunque specificamente legato al ricorso a cure di elevata intensità né allo sviluppo di una malattia

di entità tale da determinare apparentemente menomazioni (per esempio, fibrosi polmonare post-polmonite interstiziale) che facilmente spiegherebbero la persistenza di una serie di disturbi e lo scadimento della qualità della vita.

D'altro canto, sono molti gli esempi desumibili dalla letteratura scientifica di virosi associate a sequele di varia natura: cardiovascolari, metaboliche, neuropsichiatriche [6, 7]. La sindrome da affaticamento cronico, che si sovrappone per certi aspetti al Long-Covid, pur rimanendo un'entità elusiva dal punto di vista eziopatogenetico è stata storicamente inquadrata come conseguenza di un'infezione, generalmente virale come la mononucleosi [8].

Dunque, il Long-Covid non giunge per nulla inaspettato. Risultava verosimilmente innescato da uno stato di infiammazione perdurante, con danni in vari organi e tessuti [5]. La causa prima è lungi dall'essere identificata: ci sono varie teorie, non mutuamente esclusive, inerenti alla possibile persistenza virale in appositi reservoir o "santuari", al ruolo di residui virali, a fenomeni autoimmuni [9].

Il primo grande scoglio, tuttora non superato, per una gestione ottimale del Long-Covid è la sua esatta definizione. L'espressione è nata in un contesto assolutamente informale, attribuita in primis al Professor Paul Garner, infettivologo presso la Scuola di Medicina Tropicale a Liverpool e metodologo Cochrane, che raccontò la sua esperienza di segni e sintomi persistenti su un blog del *British Medical Journal* nella primavera 2020; dopodiché il tam tam sui social fece divenire "virale", letteralmente e non metaforicamente, il neologismo [5].

Un primo tentativo di definizione è stato quello di "sindrome post-COVID-19 acuto", data da sintomi continui e/o ritardati o complicanze a lungo termine oltre le quattro settimane dall'esordio della malattia [10].

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità si dovrebbe parlare più propriamente di sindrome "post-COVID-19", con sintomatologia presente tre mesi dopo l'infezione primaria, perdurante per almeno due mesi e non avente spiegazioni alternative [10]. I disturbi possono essere de novo o perduranti dopo l'infe-

zione iniziale, fluttuanti nell'entità e/o recidivanti, usualmente rappresentati da astenia, dispnea, disfunzione cognitiva [11].

Un'altra definizione emersa nel frattempo ha visto l'introduzione dell'acronimo PASC: "*post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*", sottintendendo una sintomatologia oltre le quattro settimane dall'infezione primaria [12].

Man mano che si sono accumulati dati e si è allungato il follow-up dei pazienti, si è capito che occorre una stratificazione più fine: una revisione sistematica di autori statunitensi raggruppava le evidenze disponibili suddividendo il quadro PASC in *short-term* (sequele a un mese), *intermediate-term* (sequele tra i due e i cinque mesi) e *long-term* (sequele a sei o più mesi) [13].

L'unico documento di riferimento italiano è quello prodotto dall'Istituto Superiore di Sanità nel luglio 2021, ove si ricalca la definizione operativa delle linee guida britanniche NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), che divide il Long-Covid in due entità:

- malattia COVID-19 sintomatica persistente (segni e sintomi legati a COVID-19 di durata compresa tra le quattro e le dodici settimane dall'evento acuto);
- sindrome post-COVID-19 (manifestazioni sviluppate durante o dopo un'infezione compatibile con COVID-19, presenti per più di dodici settimane dopo l'evento iniziale e non spiegabili con diagnosi alternative) [14].

Si ribadisce che i disturbi possono essere di differente entità e intensità e che possono essere di vario tipo: generali (per esempio, astenia), oppure organo-specifici (manifestazioni cardiovascolari, polmonari, neurologiche, psicologiche/psichiatriche, gastrointestinali, dermatologiche, otorinolaringoiatriche, ematologiche, renali, endocrinologiche) [14].

Ovviamente solo l'utilizzo di una terminologia condivisa e universale può gettare le basi per la programmazione di opportuni servizi assistenziali, consentendo di definire un set di dati clinici necessari al monitoraggio e alla ricerca. Al momento purtroppo un approccio condiviso su scala nazionale e globale sembra ancora mancare, a detrimento delle necessità assistenziali e di ricerca.

In conclusione, sono ancora molte le domande in sospeso concernenti il Long-Covid.

Innanzitutto, gli specifici fattori di rischio, in base a cui soggetti che hanno avuto un'infezione paucisintomatica possono sperimentare sequele più rilevanti di soggetti che hanno avuto una polmonite franca. Per esempio, uno studio recente su *Cell* ha dimostrato una correlazione tra lo sviluppo di PASC e i seguenti fattori al momento della diagnosi di COVID-19: la presenza di diabete mellito di tipo 2, la positività per alcuni auto-anticorpi, il rilievo di replica virale attiva nel sangue non solo di SARS-CoV-2 ma anche di EBV (il virus della mononucleosi, che rimane pressoché a vita latente nell'organismo) [15].

Ciò conduce ad altre domande, come quelle relative all'impatto delle varianti sullo sviluppo del Long-Covid ma anche degli attuali trattamenti anti-SARS-CoV-2, come monoclonali e antivirali. Non solo: la vaccinazione ha un effetto protettivo? E se sì, dopo quante dosi e con quali tipi di vaccino?

Vi è inoltre la necessità di una diagnostica differenziale incisiva: in una grande coorte francese di oltre 35 mila persone si è evinto che una sintomatologia tipo "post-COVID-19" a circa un anno dalla prima ondata era più fortemente associata, dal punto di vista statistico, al credere di aver contratto l'infezione da SARS-CoV-2 che all'averla avuta veramente [16].

In ogni caso, una volta stabilita la diagnosi di Long-Covid, quali sono gli approcci riabilitativo-terapeutici più efficaci?

Per i sistemi sanitari si profila un carico lavorativo non da poco: superato lo stress test dei picchi delle varie ondate, anche abbracciando lo scenario migliore di un'"endemizzazione" benigna del nuovo coronavirus, le strutture di cura ambulatoriale e ospedaliera rischiano di essere travolte da un numero elevatissimo di pazienti con una sintomatologia finanche invalidante che al momento non ha una terapia riconosciuta.

Alberto Enrico Maraolo

Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive Emergenti e ad Alta Complessità – AORN dei Colli, Ospedale Cotugno – Napoli

RIFERIMENTI

- [1] Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020 May 22;368(6493):860-868. doi: 10.1126/science.abb5793. 10.1186/1471-2377-11-37.
- [2] Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011 Mar 24;11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-37.
- [3] O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e68-e70. doi: 10.7861/clinmed.2020-0204.
- [4] Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):1393-1401. doi: 10.1097/CCM.0000000000003218.
- [5] Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. 10.1016/S1473-3099(16)00077-3
- [6] Ouhoumanne N, Lowe AM, Fortin A, et al. Morbidity, mortality and long-term sequelae of West Nile virus disease in Québec. *Epidemiol Infect*. 2018 May;146(7):867-874. doi: 10.1017/S0950268818000687. 10.1038/d41586-021-01511-z
- [7] Vetter P, Kaiser L, Schibler M, et al. Sequelae of Ebola virus disease: the emergency within the emergency. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):e82-e91. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00077-3. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- [8] Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Aug 7;9(3):91. doi: 10.3390/diagnostics9030091. 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
- [9] Marshall M. The four most urgent questions about long COVID. *Nature*. 2021 Jun;594(7862):168-170. doi: 10.1038/d41586-021-01511-z.
- [10] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.10.1001/jamainternmed.2021.6454
- [11] https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- [12] Parker AM, Brigham E, Connolly B, et al. Addressing the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a multidisciplinary model of care. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1328-1341. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00385-4.
- [13] Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
- [14] https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+15_2021.pdf/a97f5be0-983b-efaa-2638-3cafc8380296?t=1625124332301
- [15] Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
- [16] Matta J, Wiernik E, Robineau O, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2022 Jan 1;182(1):19-25. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6454.

1 – PROBLEMI NELLA QUALITÀ DELLA VITA LEGATI ALLA SALUTE E AI SINTOMI NEI PAZIENTI CON COVID-19 ATTIVO O POST-COVID-19: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Tratto e tradotto da

Amdal, C.D., Pe, M., Falk, R.S. *et al.* Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review. *Qual Life Res* 3367-338130, (2021).

<https://doi.org/10.1007/s11136-021-02908-z>



Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Alla fine del 2019 è stato segnalato a Wuhan, nella provincia di Hubei, in Cina, un cluster di polmonite causata da un nuovo beta-coronavirus, SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2), [1]. Poiché questa malattia indotta da coronavirus (COVID-19) è emersa di recente, è di fondamentale importanza ottenere una panoramica sistematica delle esperienze dei pazienti sul decorso della malattia. Poiché sono stati sviluppati e testati potenziali terapie e vaccini, è sempre più importante capire il peso del virus e il suo impatto sulla qualità della vita, per quanto riguarda la salute (HRQoL).

La HRQoL è solitamente definita come un concetto multidimensionale [2]. È soggettivo e meglio valutato dai pazienti stessi usando misure di risultato riferite dai pazienti (PROMs [Patient-Reported Outcome Measures]). I questionari che sono stati creati per quantificare la HRQoL di solito includono misure del

funzionamento fisico, psicologico e sociale del paziente, oltre ai sintomi della malattia e del trattamento [3]. Nel primo mese della pandemia, i resoconti sistematici riferiti dai pazienti della COVID-19 erano scarsi. Anche se c'era un numero crescente di casi e racconti individuali delle esperienze dei pazienti che dimostravano la natura devastante della malattia, non erano disponibili questionari specifici per la COVID-19 e i ricercatori che volevano includere i PROM nei loro studi dovevano accontentarsi di strumenti generici o checklist dei sintomi [4, 5].

Comprendere i problemi che i pazienti COVID-19 affrontano durante le varie fasi della malattia può rendere la diagnosi e la prognosi più consapevoli, e fornire importanti indicatori dei benefici e dei rischi associati al trattamento. Tali informazioni possono infine aiutare a identificare le fasi di progressione della malattia e possono delineare delle pratiche cliniche e misurare meglio i risultati nella ricerca terapeutica. Dato che i risultati riferiti dai pazienti erano in gran parte mancanti, al fine di raccogliere informazioni sull'impatto della malattia sulla HRQoL dei pazienti, sono stati utilizzati come surrogato iniziale i resoconti o dell'osservatore o quelli non sistematici in merito ai sintomi, al funzionamento e alle preoccupazioni dei pazienti.

Fin dalle prime fasi della pandemia era noto che la manifestazione clinica della COVID-19 variava considerevolmente e l'effetto della malattia e del trattamento sulla HRQoL dei pazienti a breve e lungo termine non era ancora pienamente compreso. È stato dimostrato che gli adulti più anziani e gli individui con disturbi preesistenti come il diabete, l'obesità e le malattie cardiache e polmonari sono particolarmente a rischio di sviluppare forme gravi della malattia [6] e la progressione della malattia è molto più rapida negli anziani che nella popolazione più giovane [7]. La sintomatologia può evolversi maggiormente durante le fasi acute e subacute della malattia, e alcuni sintomi emergono solo settimane dopo la diagnosi [8]. I casi più gravi di COVID-19 sono interessati da una varietà di complicazioni, tra cui la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS [*Acute Respiratory Distress Syndrome*]), infezioni secondarie e lesioni cardiache acute

[9]. La natura altamente contagiosa della malattia rende l'esperienza della COVID-19 particolarmente solitaria per i pazienti, molti dei quali devono rimanere in stretta reclusione a casa o in clinica, con poco o nessun contatto diretto con i propri cari e spesso con un supporto limitato. Questo ulteriore carico psicosociale può esacerbare una situazione già difficile [10]. I pazienti con COVID-19 confermata possono provare ansia e paura per l'alto rischio di contagio [11] insieme a senso di colpa e depressione nei casi in cui sia nota la trasmissione. Oltre alle più ampie implicazioni psicosociali di una diagnosi di COVID-19, l'esperienza della malattia e il suo trattamento e i sintomi possono provocare depressione, ansia, memoria compromessa, insonnia, disturbo post-traumatico da stress (PTSD [*Post-Traumatic Stress Disorder*]), e altre gravi complicazioni psichiatriche [12]. Conoscere i sintomi e i problemi che i pazienti a cui è stata diagnosticata la COVID-19 devono affrontare, insieme al loro potenziale impatto sul funzionamento e sulla HRQoL, è un passo importante per comprendere le manifestazioni cliniche e la loro relazione con i meccanismi biologici sottostanti e con la prognosi della malattia.

Con questo progetto, gli autori hanno voluto identificare i problemi di HRQoL rilevanti per i pazienti con COVID-19, e usare i risultati come punto di partenza per lo sviluppo di un *patient-reported outcome measure* (PROM) specifico della malattia per effettuare studi futuri in questo gruppo di pazienti. Questa revisione sistematica completa è stata effettuata per ottenere un'ampia copertura di tutti i possibili fattori che determinano il tipo e la prevalenza dei problemi di HRQoL per la malattia e il trattamento dei pazienti con COVID-19. Abbiamo studiato i problemi riportati dai pazienti, così come quelli osservati dagli operatori sanitari e da altre segnalazioni indirette per i pazienti con COVID-19 durante il follow-up a breve e lungo termine.

2. METODI

La domanda della revisione era di capire quali sintomi e problemi di HRQoL vengono riferiti dai pazienti con COVID-19. Sono state seguite le linee guida Cochrane per le revisioni sistematiche [13] e le linee guida PRISMA (vedi Appendice 1 online, per la lista di controllo PRISMA) [14]. La revisione è stata registrata in PROSPERO (ID = CRD42020185995) [15]. Questa revisione differisce da una revisione sistematica standard in quanto sono stati inclusi tutti i tipi di report, indipendentemente dalla qualità, per garantire la più ampia copertura possibile dei sintomi, del funzionamento e delle preoccupazioni dei pazienti COVID-19.

2.1 STRATEGIA DI RICERCA E CRITERI DI SELEZIONE

Una ricerca della letteratura è stata eseguita utilizzando una combinazione di vocabolario controllato (ad esempio MeSH, EmTree-terms) e termini di ricerca a testo libero su COVID-19, malattia da coronavirus e relativi sintomi e preoccupazioni, qualità della vita ed esiti riferiti dai pazienti. Le ricerche sono state condotte in Embase, MEDLINE, PsycInfo e CINAHL il 28 aprile 2020. Non sono stati applicati filtri per il disegno dello studio. Sono stati inclusi solo gli articoli pubblicati in inglese, tra gennaio 2019 e aprile 2020. È stato utilizzato per presentare le diverse fasi del processo di revisione il diagramma di flusso PRISMA (Fig. 1) [16]. La strategia di ricerca completa è presentata nell'appendice 2 online.

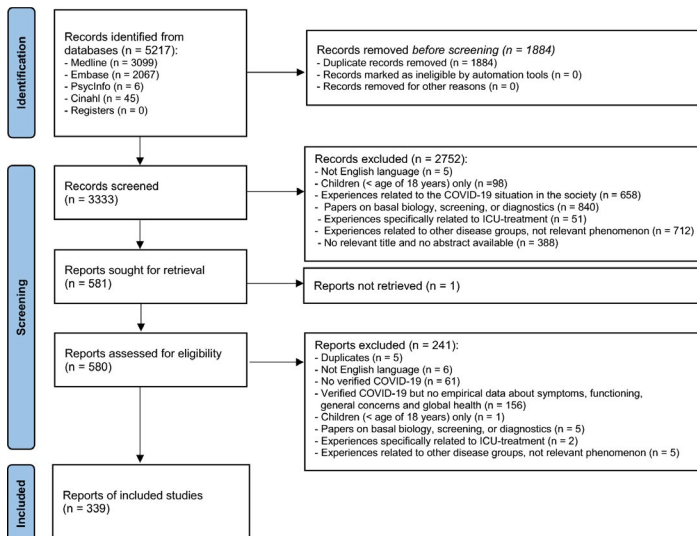


Fig. 1. PRISMA Diagramma di flusso dello screening di ammissibilità e inclusione.

Tutti i riferimenti sono stati verificati per titolo e abstract, se disponibili. I criteri di inclusione erano: qualsiasi pubblicazione, lettera o notiziario con resoconti di pazienti, operatori sanitari o altri rapporti di prossimità sui sintomi dei pazienti COVID-19 e altre questioni di HRQoL relative alla loro malattia e al trattamento o alla diagnosi, durante la malattia attiva e durante il follow-up tardivo o a lungo termine. I criteri di esclusione erano pubblicazioni scritte in una lingua diversa dall'inglese, o solo su bambini di età inferiore ai 18 anni, o che si limitavano all'impatto sociale della COVID-19, agli aspetti biologici del virus, o documenti specificamente legati al trattamento in unità di terapia intensiva (ICU [Intensive Care Unit]), esperienze relative all'effetto della pandemia su altre malattie, o le reazioni emotive dei professionisti che trattano i pazienti COVID-19.

2.2 SCREENING E REVISIONE DEL TESTO COMPLETO

Prima di iniziare, si è tenuta una sessione per garantire la coerenza del processo di screening. L'applicazione web Rayyan

QCRI® [17] è stata utilizzata per facilitare le pubblicazioni di screening. I revisori sono stati divisi in quattro gruppi interdisciplinari e multiculturali composti da tre revisori l'uno, tra cui almeno un clinico per gruppo. Ogni revisore ha partecipato a due coppie all'interno del proprio gruppo e, se necessario, ha agito come consulente per la terza coppia del gruppo. Entrambi i revisori all'interno di ogni coppia hanno vagliato indipendentemente gli abstract e hanno eliminato i disaccordi all'interno della coppia attraverso la discussione o attraverso la consultazione con il terzo revisore del gruppo, se il consenso non poteva essere raggiunto. Un processo simile è stato utilizzato per gli articoli a testo pieno degli abstract inclusi: sono stati controllati indipendentemente per l'ammissibilità da due revisori che hanno anche estratto i dati utilizzando una lista di controllo di 93 criteri (vedi sotto). Qualsiasi disaccordo è stato risolto attraverso la discussione e la consultazione con il terzo revisore, se necessario.

2.3 ESTRAZIONE E CATEGORIZZAZIONE DEI DATI

La scheda iniziale di estrazione dei dati mirava a includere le caratteristiche essenziali della pubblicazione e a specificare in anticipo il maggior numero possibile di sintomi e di problemi di HRQoL per facilitare l'estrazione dei dati. È stata eseguita una revisione di pubblicazioni selezionate a caso fino a quando non sono stati trovati nuovi temi (dopo 52 pubblicazioni vi è stata la saturazione dei temi). Il foglio di estrazione dei dati è stato testato da tutti i revisori su dieci studi scelti a caso. Questo ha portato a 93 criteri, classificati in quattro grandi categorie: (1) criteri di inclusione/esclusione, (2) informazioni generali sul documento e sulle caratteristiche dei pazienti, (3) problemi riportati dai pazienti COVID-19 e (4) uso di questionari PRO convalidati (Appendice 3 online).

I documenti sono stati classificati in base al disegno dello studio: revisioni, studi clinici randomizzati, studi osservazionali con > 5 pazienti e studi di casi con ≤ 5 . I problemi riportati sono stati raggruppati in categorie basate su "temi descrittivi" che in-

quadrano i problemi di HRQoL. La categorizzazione dei codici basati su temi descrittivi è stata ottenuta in seguito a una discussione all'interno del team del progetto. Lo stadio della malattia al momento in cui il problema è iniziato è stato classificato come 1: prima, in contemporanea o poco dopo la diagnosi, 2: sintomi aggiuntivi che iniziano dopo il ricovero o durante la malattia attiva, e 3: tardivo o a lungo termine (iniziato dopo la fine del periodo di isolamento). I dati sono stati analizzati usando una sintesi narrativa. Sono state estratte le esperienze e le prospettive dei pazienti sui loro problemi di HRQoL.

2.4 ANALISI STATISTICHE

Le statistiche descrittive sono presentate usando numeri assoluti e percentuali, e stratificate per tipo di studio. Le descrizioni dei sintomi, delle preoccupazioni e del funzionamento erano basate solo su studi osservazionali. I documenti di revisione sono stati esclusi dalle statistiche descrittive per evitare di conteggiare due volte i problemi. I problemi sono stati inclusi se riportati in più di un articolo o in un articolo con più di 10 pazienti. Il confronto tra la presenza di problemi nei maschi e nelle femmine, e nei pazienti giovani (< 41 anni) e anziani (> 70 anni) è stato riferito nelle proporzioni come differenza assoluta. La proporzione che mostra il momento di pubblicazione è stata presentata graficamente per alcune questioni, per illustrare le diverse tendenze nella segnalazione dei sintomi durante i primi quattro mesi dopo la prima pubblicazione del 24 gennaio 2020.

2.5 RICERCHE AGGIORNATE SULLA LETTERATURA

Le ricerche semplificate aggiornate della letteratura sono state effettuate il 29 ottobre 2020 e il 2 febbraio 2021, a causa del tempo trascorso dalla prima ricerca della letteratura e della grande mole di letteratura prodotta per questa malattia. Le ricerche sono state effettuate in MEDLINE (strategie di ricerca, appendice 4 online). Il primo autore ha vagliato i riferimenti utilizzando gli stessi criteri di inclusione ed esclusione già descritti per la

ricerca principale. È stato studiato il testo completo per gli articoli inerenti a questioni mai identificate prima, così come i report sugli effetti a lungo termine dopo la COVID-19 e i PROMs.

3. RISULTATI

Sono stati studiati i titoli e gli abstract di 3333 pubblicazioni e le ragioni di inammissibilità sono state documentate per ciascuno dei 2752 articoli non selezionati per la revisione del testo completo (Fig. 1). Non siamo stati in grado di recuperare una pubblicazione di una sola pagina pubblicata in una rivista con autore sconosciuto. Dei 580 lavori ammissibili per la revisione full-text, è stato incluso un totale di 339 lavori (Appendice 5 online, dettagli degli studi inclusi), e le ragioni dell'esclusione degli altri 241 lavori sono mostrate in Fig. 1 e nell'Appendice 6 online. Le principali ragioni di esclusione sono state "nessun dato empirico su sintomi, funzionamento e preoccupazioni" e "nessuna infezione verificata di COVID-19".

3.1 DESCRIZIONE DEGLI ARTICOLI INCLUSI E DEI PAZIENTI

La Cina è stato il primo Paese a pubblicare report sui sintomi dopo lo scoppio della pandemia e ha continuato ad essere il paese di pubblicazione dominante, rappresentando più della metà dei 339 articoli inclusi in tutto questo primo periodo da gennaio a fine aprile 2020 (Tabella 1, Fig. 2).

Tabella 1. Descrizione degli articoli inclusi suddivisi per tipo di studio, *n* = 339 (Grafico completo)

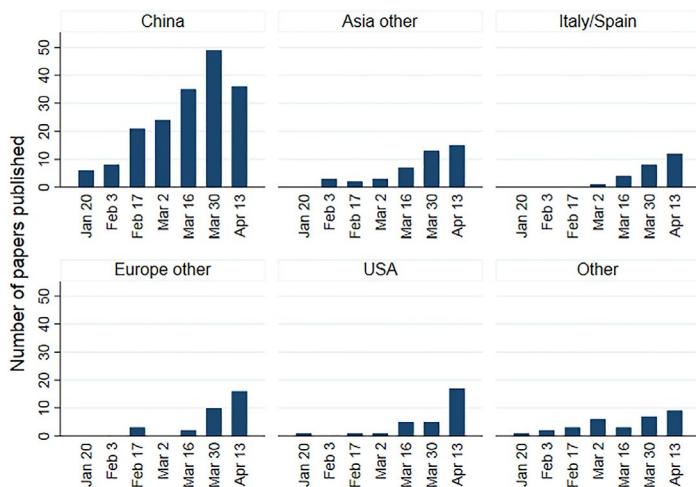


Fig. 2. Numero di articoli pubblicati secondo la data di pubblicazione e l'origine geografica. Altro: Paesi non Europei e "più di un Paese"

Le prime segnalazioni da altri Paesi sono iniziate poche settimane dopo, con un aumento del tasso di pubblicazione dalla fine di marzo 2020. La maggior parte degli studi, indipendentemente dall'origine, erano studi osservazionali (Tabella 1). Non abbiamo identificato studi randomizzati. Nove pubblicazioni includevano PROMs. In uno studio, l'impatto psicologico è stato valutato con la scala *Impact of Events Scale-Revised* (IES-R) [18]. I disturbi del gusto e dell'olfatto sono stati valutati in quattro studi; uno ha utilizzato la "versione breve del questionario dei disturbi olfattivi dichiarazioni negative del paziente" [19], mentre gli altri tre hanno usato questionari ad hoc senza nome. Altri quattro studi hanno usato questionari ad hoc senza nome per la valutazione dei sintomi generali riferiti dal paziente.

Il numero di pazienti variava da uno a più di cinquantamila per studio (tabella 1). La maggior parte dei rapporti includeva sia maschi che femmine e tutte le fasce d'età superiori ai 18 anni erano rappresentate (Tabella 2). La comorbidità dei pazienti non era presente o non era descritta nel 37% delle pubblicazioni. Quando le comorbidità erano descritte, l'ipertensione, il diabe-

te e le malattie cardiovascolari e polmonari erano riportate più frequentemente (Tabella 2). La maggior parte dei pazienti era ricoverata in ospedale, ma diversi articoli descrivevano sintomi e preoccupazioni di pazienti in unità di cura o di isolamento oppure isolati a casa propria.

Tabella 2. Descrizione dei pazienti inclusi nei 339 articoli stratificati per tipo di studio (Grafico completo)

3.2 SINTOMI, PREOCCUPAZIONI E FUNZIONI RIPORTATE

In totale, sono stati descritti 95 sintomi, preoccupazioni e funzioni, di cui 75 sono stati riportati in più di un articolo o in un articolo con più di 10 pazienti (Tabella 3). Tra gli studi osservazionali, è stata riportata una mediana di sette problemi (range 1-26) per pubblicazione. Il numero di sintomi riportati per ogni articolo era stabile (la mediana variava tra 6 e 10) da gennaio a fine aprile 2020, ma alcuni studi osservazionali hanno riportato un numero maggiore di problemi alla fine del periodo rispetto agli studi all'inizio del periodo (Fig. 3).

Tabella 3. Descrizione di sintomi, funzioni ridotte e preoccupazioni da studi osservazionali, 305 articoli (Grafico completo)

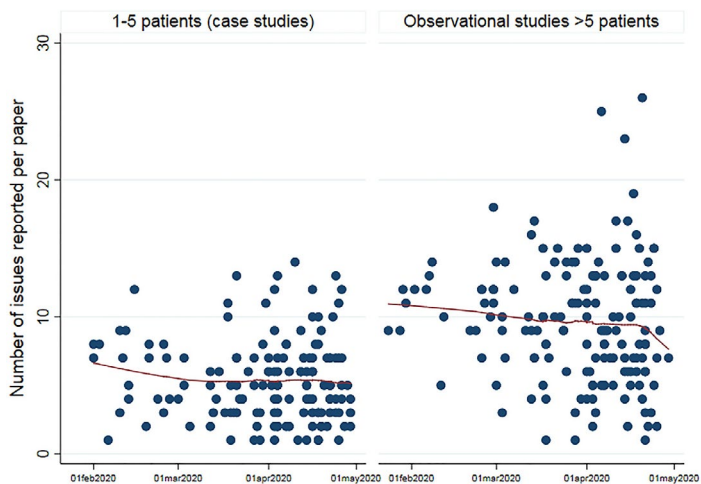


Fig. 3. Numero di problemi riportati per articolo in base alla data di pubblicazione per gli studi osservazionali. Le linee sono una media ponderata locale con larghezza di banda 0,8.

Dall'inizio della pandemia sono stati riportati questi sintomi generali: febbre nel 90% e affaticamento nel 50% delle pubblicazioni (Tabella 3, Fig. 4a). I pazienti sintomatici hanno comunemente presentato tosse, mancanza di respiro, mialgia, mal di testa e diarrea, anche se la gamma e la gravità dei sintomi era molto diversa [8, 20]. I resoconti sui pazienti che sperimentano la perdita dell'olfatto, il dolore al petto e i problemi della pelle sono arrivati più tardi con un aumento da metà marzo 2020 (Fig. 4b). È stato segnalato che tutti i problemi sono iniziati vicino al momento della diagnosi, e 33 sono apparsi anche più tardi, nella malattia attiva. Pochi studi hanno esaminato gli aspetti psicologici della malattia (Tabella 3, Fig. 4c). Alcuni casi hanno descritto pazienti con preoccupazioni come la paura di essere discriminati nella società e la paura di conseguenze future [21, 22]. Solo uno studio ha riportato come i sintomi abbiano influenzato la capacità dei pazienti di svolgere attività sociali e la loro HRQoL [19].

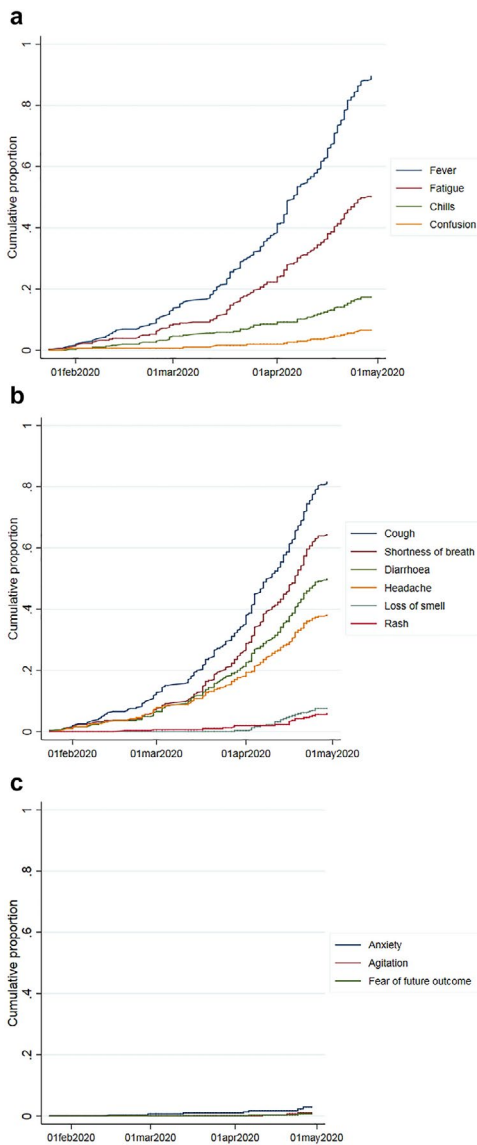


Fig. 4. Percentuale cumulativa di articoli nel tempo che riportano una selezione di a sintomi generali, b altri sintomi e c sintomi e preoccupazioni psicologiche

La maggior parte degli studi ha incluso pazienti di tutti i gruppi di età, 48 studi osservazionali hanno incluso solo pazienti giovani (età 18-40 anni) mentre 19 studi hanno incluso solo gli anziani (età > 70 anni) (Tabella 4). Nelle analisi descrittive, i pazienti giovani hanno riportato più affaticamento, tosse, sintomi respiratori superiori, mialgia, problemi cutanei e problemi al petto rispetto ai pazienti anziani (Tabella 4). In contrasto con i pazienti più giovani, i pazienti anziani avevano più problemi con il livello di coscienza, con sonnolenza e confusione, e problemi psicologici come ansia e senso di isolamento. C'erano anche alcune differenze nella manifestazione dei sintomi tra maschi e femmine nel confronto descrittivo svolto in studi specifici per genere (Tabella 5). I maschi hanno sperimentato più frequentemente la febbre, mentre le femmine hanno avuto più spesso mal di gola, dolori muscolari e diarrea.

Tabella 4. Caratteristiche e problemi per età, da studi osservazionali, 305 articoli (Grafico completo)

Tabella 5. Caratteristiche e problemi per genere, da studi osservazionali, 305 articoli (Grafico completo)

3.3 RISULTATI DELLA RICERCA AGGIORNATA DELLA LETTERATURA

Nella ricerca aggiornata di ottobre 2020 e febbraio 2021, 74 dei 477 riferimenti identificati hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Quarantacinque erano studi osservazionali, di cui molti includevano informazioni sui sintomi psicologici ($n = 30$) e sui sintomi neurologici ($n = 15$) dei pazienti.

Sedici studi hanno fornito risultati sulla long-COVID, compresi gli effetti persistenti o tardivi dopo la dimissione o durante il follow-up (Appendice 7 online). È stata riportata la presenza di diversi sintomi in diversi momenti o in un certo periodo di tempo, ma non la durata di ogni sintomo. Nei diversi continenti, il 28-74% dei pazienti aveva sintomi respiratori persistenti e il 28-72% aveva affaticamento 1-4 mesi dopo la dimissione [23, 24], e questo sembrava essere indipendente dalla gravità dell'in-

fezione da COVID-19 [25]. Una ridotta salute fisica e mentale è stata osservata anche in pazienti con COVID-19 grave, diverse settimane dopo la dimissione [26]. Ansia, depressione e deficit cognitivi (memoria a breve termine compromessa, attenzione e concentrazione) [24, 27, 28], dolore, disagio, disturbi del sonno e mal di testa sono stati riportati più di 4 settimane dopo la dimissione [27, 29]. In uno studio longitudinale, 538 sopravvissuti hanno riferito una vasta gamma di sintomi persistenti 3 mesi dopo la dimissione (generali, respiratori, cardiovascolari e psicosociali) di cui i più comuni erano la fatica e la perdita di capelli [30]. L'ampio carico di sintomi e i ridotti livelli di funzionamento significano che molti pazienti con COVID-19 sperimentano una ridotta HRQoL per diversi mesi dopo l'infezione [23, 31, 32]. Tre nuovi sintomi non inclusi nella tabella 3 sono stati identificati: cambiamento della voce ($n = 1$) [32], disfagia ($n = 2$) [32, 33] e pensieri suicidi ($n = 1$) [34]. Inoltre, un articolo ha riportato ottimismo, speranza, resilienza e autoefficacia negli infermieri che tornano al lavoro dopo il recupero dall'infezione [35]. Inoltre, in alcuni pazienti sono stati descritti PTSD [disturbo da stress post traumatico] e complicazioni come ictus ed encefalopatia, dopo la COVID-19 [34, 36, 37].

La ricerca aggiornata ha identificato 24 pubblicazioni che includevano PROMs. La maggior parte delle misure erano specifiche per i sintomi ($n = 20$) e misuravano la fatica [25], i sintomi respiratori [23] e la salute mentale [37] e quattro studi hanno usato questionari generici: SF-36 [31, 38], EQ-5D [32] o il Patient Health Questionnaire [23]. Dodici studi includevano più di due questionari. Nessuno di questi questionari era stato convalidato per l'uso su pazienti con COVID-19.

4. DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica della letteratura è stata eseguita con l'obiettivo di raccogliere il maggior numero possibile di informazioni rilevanti per l'HRQoL dei pazienti con COVID-19.

Abbiamo quindi incluso tutti i tipi di pubblicazioni, disegni di studio e impostazioni di ricerca. Le ricerche aggiornate, effettuate a distanza di 6 e 9 mesi, non hanno praticamente identificato nuovi sintomi o preoccupazioni. Questo conferma che la nostra revisione è riuscita ad ottenere una panoramica completa dei problemi di HRQoL vissuti dai pazienti con malattia sintomatica attuale o precedente, e per il periodo di follow-up. La validità del contenuto dei problemi identificati è quindi supportata. La nostra revisione non ha identificato alcun PROM specifico per questi pazienti, sostenendo la necessità di uno strumento HRQoL creato a livello internazionale per i pazienti durante e dopo COVID-19. I molti sintomi gravi e il deficit funzionale legati a questa malattia, sia nella fase acuta che nel follow-up a lungo termine, possono avere grandi implicazioni per i pazienti stessi e le loro famiglie. La COVID-19 colpisce persone di tutte le età, e il carico dei sintomi può anche dare capacità lavorative ridotte e problemi sociali.

Nonostante la COVID-19 sia una malattia nuova, in questa revisione c'è stata una buona rappresentazione di pazienti provenienti da diversi contesti di cura e gruppi di età, con diverse comorbidità. I rapporti includevano sia femmine che maschi, con l'eccezione di alcuni casi di studio e di alcuni studi su popolazioni specifiche di genere come i pazienti in un reparto maternità [39]. I report dalla Cina, il primo paese a pubblicare descrizioni sui sintomi specifici di COVID-19, si sono concentrati sui sintomi principali come febbre, tosse, mancanza di respiro e diarrea, dove una grande proporzione di pazienti di tutte le età ha avuto bisogno di ricovero in ospedale e cure intensive. Con il tempo, man mano che la malattia si diffondeva e si sperimentavano nuove fasi del suo decorso, cominciarono ad apparire ulteriori questioni come l'alterazione dei sensi (gusto, odore) [19] e le manifestazioni cutanee [40], man mano che la complessità della malattia veniva gradualmente alla luce. Questa revisione include studi da tutti i continenti, rendendo interculturali le osservazioni HRQoL.

La grande variazione nel tipo e nella gravità dei sintomi acuti evidenzia la necessità per i medici di avere un alto livello di vigilanza e di avviare le misure necessarie quando si sospetta la COVID-19. Per i pazienti con diagnosi confermata, devono essere mappati tutti i sintomi sperimentati e la loro influenza sulla HRQoL, durante la malattia attiva e nel periodo di follow-up, al fine di avviare un trattamento e una cura adeguati. Il questionario COVID-19 HRQoL sviluppato in questo progetto sarebbe adatto a questo scopo. La grande variazione nei problemi di HRQoL che i pazienti con COVID-19 sperimentano durante l'infezione e il periodo di recupero evidenzia anche la necessità di cooperazione tra i diversi livelli dei servizi sanitari per garantire un'assistenza ottimale ai pazienti e il miglior uso possibile delle risorse.

La mancanza iniziale di sintomi psicologici e preoccupazioni potrebbe essere dovuta a chi conduceva le interviste, concentrato sulla descrizione di sintomi che potevano aiutare a identificare e controllare la diffusione della malattia. In questa fase, i sintomi psicologici, il funzionamento del paziente, le sue preoccupazioni e il modo in cui questi problemi hanno avuto un impatto sulla HRQoL dei pazienti potrebbero essere stati considerati meno importanti. La nostra ricerca aggiornata ha rivelato che le pubblicazioni più recenti hanno avuto una maggiore attenzione all'impatto psicologico della malattia sia durante [41] sia dopo la dimissione dall'ospedale [24, 27, 42]. I pazienti in riabilitazione con COVID-19 post-acuto avevano sintomi fisici e psicologici in corso e una ridotta HRQoL [30, 32, 43]. Delle esperienze raccolte in studi di follow-up mostrano che alcuni pazienti con COVID-19 sperimentano anche affaticamento, ansia, depressione, PTSD e funzione cognitiva compromessa sul lungo termine [12, 28, 30, 44]. La maggior parte dei sintomi riportati nei mesi successivi alla dimissione sembra essere una continuazione dei sintomi sperimentati durante la malattia attiva, ma sono stati descritti anche altri sintomi, come problemi di attenzione, concentrazione, sintomi ossessivo-compulsivi e PTSD. Questo risultato sottolinea che la COVID-19 comporta una grande variazione nel decorso

della malattia. Gli operatori sanitari devono essere consapevoli di queste differenze per essere in grado di fornire cure adeguate ai pazienti durante la fase acuta della malattia e anche durante il follow-up dopo l'infezione.

I pazienti giovani hanno riportato più sintomi dei pazienti anziani. Questo è in contraddizione con quello che ci aspettavamo, dato che i pazienti anziani sono a rischio di sviluppare una malattia più grave con una rapida progressione [6, 7]. Una possibile spiegazione è che i pazienti anziani che si sottopongono a cure mediche per altri disturbi sono stati più spesso testati, mentre i pazienti giovani sono stati testati solo se avevano i sintomi principali. È interessante che i pazienti anziani abbiano più sintomi emotivi rispetto ai giovani, in contrasto con la solita constatazione che gli anziani sono meno disturbati emotivamente dalla malattia [45]. L'aumento dell'isolamento sociale può aver avuto un impatto maggiore sulle persone anziane, soprattutto perché è stata diffusa la notizia che le persone anziane hanno un rischio maggiore di sviluppare una COVID-19 grave. Le possibili differenze nella manifestazione dei sintomi acuti per maschi e femmine descritte in questa revisione dovranno essere confermate in altri studi. Sapere di più sulle differenze di genere aiuterebbe i medici a capire meglio la malattia. Uno studio ha riportato che i maschi sembrano avere un rischio maggiore di ammalarsi gravemente rispetto alle femmine e hanno più spesso bisogno di cure intensive [46].

4.1 USO DEI PROM

Anche se questa malattia porta con sé un carico consistente di sintomi, l'uso di PROM rimane raro. Questo può essere in parte spiegato dalla mancanza di un PROM specifico per la COVID-19. Contrariamente alle nostre aspettative, solo pochi studi hanno usato questionari generici [31, 32, 38, 47]. Halpin et al., hanno riportato una ridotta HRQoL misurata con l'EQ-5D in più del 50% (53/100) dei pazienti dimessi dall'ospedale dopo il trattamento per COVID-19 [32]. Il problema dell'uso di questo-

nari generici per valutare la HRQoL è la loro bassa sensibilità al cambiamento, insieme alla possibilità che il contenuto sia poco valido e i sintomi manchino. Pertanto, si raccomanda spesso di combinare questionari generici e specifici per la malattia [48]. Alcuni studi hanno utilizzato questionari non validati [49, 50], cosa che dovrebbe essere fortemente scoraggiato in quanto comporta un alto rischio di risultati inaffidabili.

Questa revisione sistematica della letteratura rappresenta il primo passo importante nello sviluppo di un questionario internazionale specifico per la COVID-19, nella misura in cui i risultati indicano le questioni che dovrebbero essere incluse nella misurazione. Senza un questionario simile c'è un alto rischio che i ricercatori usino strumenti incompleti e non validati per questi pazienti. Questo può produrre risultati che, nel peggiore dei casi, possono portare a decisioni di trattamento errate, danneggiando i pazienti.

4.2 PUNTI DI FORZA E LIMITI

Il punto di forza di questa revisione sistematica completa della letteratura è stata l'applicazione di una metodologia robusta che segue le linee guida internazionali e la pubblicazione anticipata del protocollo in PROSPERO.

Dato che sono stati inclusi diversi studi e pubblicazioni, incluse lettere e report di casi senza una valutazione sistematica della qualità, gli studi potrebbero essere stati distorti, con popolazioni di pazienti non rappresentative. D'altra parte, il nostro obiettivo non era quello di recuperare una valutazione quantitativa dell'incidenza/prevalenza dei sintomi, ma piuttosto di ottenere una visione ampia di questi problemi quanto prima durante la pandemia. Sono state esaminate solo le pubblicazioni in inglese, quindi i problemi riportati in altre lingue potrebbero essersi persi. Crediamo che il rischio sia minimo, data l'ampia lista di problemi identificati e i pochissimi problemi aggiuntivi identificati nella revisione aggiornata. In questa revisione vi sono informazioni sui problemi di HRQoL specifici dei bambini, anche se

alcune pubblicazioni possono comprendere un'ampia fascia di età. Gli effetti tardivi a più di un anno dal COVID-19 potrebbero mancare, dato che l'ultima ricerca della letteratura è stata effettuata a meno di 1,5 anni dall'inizio della pandemia.

5. CONCLUSIONE

In questa revisione completa abbiamo trovato un'ampia gamma di problemi HRQoL che riguardano la maggior parte dei sistemi d'organo nei pazienti con COVID-19. La varietà delle manifestazioni cliniche e il loro impatto sulla HRQoL dei pazienti, insieme alla constatazione che tutti i sintomi erano presenti nella fase acuta della malattia, tutto ciò costituisce un'informazione importante per i medici, per riconoscere e comprendere meglio la malattia. Questo ha importanti implicazioni cliniche per la diagnosi, il trattamento e il follow-up dei pazienti con COVID-19. Per i pazienti con COVID-19 e i loro parenti più stretti, ciò può dare una maggiore comprensione di molti aspetti clinici diversi della malattia e aiutare l'auto-trattamento. I risultati hanno fornito le basi per lo sviluppo internazionale di un questionario HRQoL specifico per la COVID-19 riferita dai pazienti.

2 – CONSEGUENZE POST-ACUTE DELLA COVID-19 E DISFUNZIONE AUTONOMICA CARDIOVASCOLARE: COSA SAPPIAMO?

Tratto e tradotto da



Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, Ståhlberg M, Khanji MY, Fedorowski A, Gallina S. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What do we know? *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021; 8(11):156.

<https://doi.org/10.3390/jcdd8110156>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

La pandemia di coronavirus 2019 (COVID-19) è stata dichiarata emergenza sanitaria globale all'inizio del 2020 e da allora ha colpito oltre 217 milioni di persone in tutto il mondo, causando la morte di più di 4,5 milioni entro il 1° settembre 2021 [1]. Gli effetti a lungo termine dell'infezione della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sono in gran parte sconosciuti, ma dopo i primi 30 giorni di malattia i sopravvissuti alla COVID-19 sembrano essere più ad alto rischio di morte e di utilizzo delle strutture sanitarie e presentano una vasta gamma di manifestazioni cliniche polmonari ed extrapolmonari, compresi i disturbi neurologici e cardiologici, e uno spettro di sintomi di malessere generale, anche dopo la risoluzione della malattia acuta [2]. Dalla pubblicazione dei primi resoconti della sindrome post-COVID, sono state proposte molte definizioni. L'espressione "conseguenze post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2"

(PASC [*Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection*]), altrimenti detto “COVID lunga” o “COVID a lungo raggio”, si riferisce agli effetti persistenti e prolungati dopo la COVID acuta-19 [3,4] ed è stato ufficialmente accettato dal *National Institutes of Health* [5] per descrivere la persistenza dei sintomi o lo sviluppo di conseguenze oltre le 3 settimane dall’inizio dei sintomi acuti dell’infezione da SARS-CoV-2. Il termine “COVID cronica”, invece, è stato proposto [6] per i pazienti che presentano sintomi continui oltre le 12 settimane. I sintomi che caratterizzano la PASC includono affaticamento, dispnea, malessere post-esercizio, dolore al petto e palpitazioni [7,8]. Sono state sollevate preoccupazioni sul fatto che la PASC potrebbe essere l’espressione clinica della disfunzione cardiovascolare autonoma legata alla COVID [9], con alcune caratteristiche sovrapposte che suggeriscono la sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS) [10]. In questa revisione, (1) discutiamo le prove più recenti sulla disautonomia legata alla PASC e (2) forniamo le possibilità di disfunzione autonoma cardiovascolare (CVAD) dopo l’infezione da SARS-CoV-2.

2. CONSEGUENZE POST-ACUTE DELLA COVID-19

L’idea che l’infezione da SARS-CoV-2 possa essere associata a esiti sanitari a lungo termine è apparsa per la prima volta in letteratura a metà del 2020 [11], insieme a precedenti prove di sintomi a lungo termine dell’epidemia di Ebola [12] e delle precedenti epidemie di coronavirus [13,14]. I sopravvissuti alla COVID-19 hanno sperimentato un insieme di sintomi come affaticamento, dispnea o mancanza del respiro [8,15], palpitazioni [16,17], annebbiamento cerebrale, mancanza di concentrazione [18,19], disturbi del sonno (insonnia) [20], mal di testa [17,21,22,23,24,25], intolleranza ortostatica [25], ansia e disturbo post-traumatico da stress [20,23,26,27,28], dolore al petto, dolore alle articolazioni [8], mal di gola [17] e perdita di capelli [15] che persistevano >4 settimane dopo il recupero. Queste conseguenze cliniche sono si-

mili ai sintomi post-acute riportati dopo la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS), causate da altri coronavirus [14]. Una presentazione clinica postmortem così eterogenea, con tanti segnali e sintomi specifici spesso interpretati come non fisiologici o legati a problemi di salute mentale, si presta alla potenziale emarginazione dei pazienti [28].

Dei report sulla persistenza dei sintomi dopo COVID-19 sono apparsi in letteratura già nell'aprile 2020. In particolare, i pazienti in buona salute prima dell'infezione, con comorbidità minime o assenti, hanno iniziato a sperimentare sintomi prolungati e recidive cicliche. In una coorte di 143 sopravvissuti italiani alla COVID-19, il 55% aveva ancora 3 sintomi o più - due mesi dopo l'inizio della malattia - e il 44% ha riferito che la qualità della vita era significativamente peggiorata [8]. I sintomi più frequenti descritti in questa coorte erano affaticamento, dispnea, dolore alle articolazioni e dolore al petto. Risultati simili sono stati osservati in un'altra coorte di sopravvissuti al COVID-19, il che dimostra che il grave affaticamento non era legato alla gravità della malattia nella fase acuta [27]. In uno studio longitudinale condotto nelle isole Faroe, su 180 pazienti ambulatoriali COVID-19, il 53% ha riferito la persistenza di ≥ 1 sintomo quattro mesi dopo l'inizio della malattia [29]. In un'altra coorte di 227 sopravvissuti spagnoli alla COVID-19, la persistenza dei sintomi è stata ancora registrata in $>50\%$ dei pazienti tre mesi dopo la loro malattia [30]. Allo stesso modo, circa il 70% dei pazienti arruolati nello studio COVID-19 post-ospedalizzazione (PHOSP-COVID) ha riportato sintomi cinque mesi dopo la dimissione [31].

La fatica è di gran lunga il sintomo più comunemente riportato tra i soggetti con precedente infezione da COVID-19. L'affaticamento grave è riportato più frequentemente dalle donne e dai pazienti più giovani [32], ed è stata associata a un'alta prevalenza di ansia [33] e disturbo da stress post-traumatico. In particolare, la fatica descritta dai pazienti PASC mostra alcune caratteristiche distinte dalla sindrome da fatica cronica (CFS).

Gli studi sui pazienti CFS hanno mostrato un flusso sanguigno cerebrale alterato [34] e una ridotta variabilità della frequenza cardiaca [35,36], anche se questi risultati non hanno potuto essere confermati nei pazienti PASC [33]. Inoltre, meno del 50% dei pazienti con fatica legata alla PASC ha soddisfatto i criteri diagnostici per la CFS [37]. Questo suggerisce che la PASC non è solo una manifestazione legata alla COVID-19 della CFS, ma una specifica entità fisiopatologica con uno specifico fenotipo CVAD.

2.1 QUANTO DURERANNO I SINTOMI?

Attualmente non si sa, anche se i risultati degli studi prospettici in corso dovrebbero fornire alcune risposte. I rapporti contemporanei mostrano l'alta prevalenza di sintomi diversi mesi dopo l'inizio della malattia [38]. Quando si esamina la letteratura che esplora gli effetti a lungo termine delle precedenti epidemie di coronavirus, come la SARS, è stata notata una riduzione generale della qualità della vita fino a 1 anno dopo l'infezione, con i sintomi più comunemente persistenti come la fatica e la limitazione dell'esercizio fisico [14].

C'è una crescente preoccupazione che anche i bambini e i giovani possano sviluppare la PASC [17,39]. L'evidenza attuale indica che i modelli dei sintomi sono simili a quelli visti negli adulti [40], anche se si verificano meno frequentemente nelle popolazioni pediatriche e nei giovani adulti, con l'eccezione di fatica [41] e insonnia [39]. I dati dello studio britannico *Children and young people with Long COVID (CLoCk)*, raccolti in un periodo in cui la variante Alpha era predominante, indicano che i giovani sopravvissuti a COVID-19 hanno riportato tassi più elevati di sintomi persistenti, come stanchezza e mal di testa, rispetto ad altri individui, indipendentemente dai sintomi avuti nella fase acuta dell'infezione [42].

3. INFEZIONE DA COVID-19 E DISAUTONOMIA

Un numero crescente di prove collega la PASC al CVAD, con una serie di report che suggeriscono la possibilità che dei pazienti precedentemente infettati dalla COVID-19 sperimentassero sintomi indicanti POTS [10,13,16,43,44,45,46]. Questo è in linea con le prove precedenti che suggeriscono la presenza di CVAD nei sopravvissuti alla SARS durante l'epidemia del 2003 [47].

Va sottolineato che la POTS è un problema medico raro, e l'insorgenza di tachicardia dopo SARS-CoV-2 o qualsiasi altra infezione virale spesso può essere più spiegata come una risposta fisiologica di un sistema nervoso autonomo perfettamente intatto. È stato recentemente suggerito che la sindrome da tachicardia post-COVID-19 rappresenterebbe un'entità patologica distinta, diversa dalla POTS classica [48].

Tra le possibili cause di tachicardia nei sopravvissuti alla COVID-19 potremmo avere dei problemi sistemici, decondizionamento, anemia, ipossia, ansia, febbre persistente, malattie polmonari o cardiache, compresa la disfunzione del nodo del seno, la miocardite e l'insufficienza cardiaca. Di conseguenza, una preparazione clinica completa e l'uso appropriato di test cardiovascolari e autonomici sono obbligatori per assicurare una diagnosi accurata (per maggiori informazioni, vedi Sezione 7, "Diagnosi della disautonomia post-COVID").

La stima della reale prevalenza e la valutazione delle caratteristiche cliniche del CVAD nei pazienti PASC può essere difficile per molte ragioni: in primo luogo, gli studi prognostici che misurano gli esiti clinici nei sopravvissuti alla COVID-19 non consentono di norma la valutazione della disautonomia prevalente o incidente, perché ciò richiederebbe la somministrazione rapida di test d'autonomia specifici che non fanno parte della routine clinica e/o non erano generalmente disponibili [49], in particolare durante la pandemia [11,46]; in secondo luogo, la tempistica della valutazione clinica eterogenea può mascherare delle caratteristiche della malattia collegate al tempo (Tabella 1 e

Tabella 2); in terzo luogo, gli attuali rapporti report sulla CVAD post-COVID non possono essere confrontati con la letteratura precedente perché i dati sulla disfunzione autonoma dopo le infezioni da SARS e MERS-CoV sono scarsi.

Tabella 1. Rapporti di casi di pazienti con diagnosi di CVAD dopo COVID-19.

Autori, Anno	Miglis et al. [50], 2020	Kanjwal et al. [44], 2020	Novak et al. [51], 2020	Umaphathi et al. [46], 2020	Schofield et al. [52], 2021
Follow-up (mesi)	5.5	1	3	2.5	12
Età media (anni)	26	36	64	39	50
Sesso	F	F	F	M	F
Diagnosi	POTS, OH	POTS	OCHOS	POTS	POTS
Palpitazioni, tachicardia	Si	Si	-	Si	-
Fatica	Si	Si	Si	-	-
Vertigine a	Si	Si	-	-	-
Dispnea	Si	-	-	-	Si
Presincope	Si	-	-	-	Si
Dolore al petto	Si	Si	-	-	Si
Mal di testa	-	Si	Si	-	-
Cervello annebbiato b	Si	-	Si	-	-
Disturbi del sonno	Si	-	-	-	-

OCHOS, sindrome da ipoperfusione cerebrale ortostatica; OH, ipotensione ortostatica; POTS, sindrome da tachicardia ortostatica posturale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad osservazione clinica. L'anamnesi precedente dei pazienti includeva asma indotta dall'esercizio fisico, eczema, orticaria diffusa, malattia da reflusso gastroesofageo, ipertensione, malattia tiroidea, diabete mellito, mal di testa e/o emicrania episodica, malattia di Lyme, disturbo ossessivo compulsivo, neuropatia delle piccole fibre e sindrome da ipoperfusione cerebrale ortostatica. È stato descritto da Kanjwal et al. [44] un paziente che non ha riportato un'anamnesi significativa. a include tutti i pazienti che riportano vertigini, stordimento e/o capogiri. b include tutti i pazienti che riportano annebbiamento cerebrale e/o difficoltà di concentrazione.

Ci sono alcune prove convincenti sulla presenza di sintomi legati al CVAD nei pazienti PASC. In una coorte di 179 sopravvissuti alla COVID-19, sono state riportate nel 20% dei casi palpitazioni e vertigini dopo otto mesi di follow-up, mentre sono stati riportati dal 40% dei partecipanti mal di testa e problemi di concentrazione [23]. Le palpitazioni sono state riportate nel 7% dei casi due settimane dopo la COVID-19 acuta nei sopravvissuti nigeriani [22], nel 9% dei casi di una coorte cinese di 1733 pazienti seguiti a 6 mesi dall'inizio della malattia [53], e nel 23% dei casi di una coorte multicentrica del Regno Unito [38]. In quest'ultimo studio, la fatica è stata riportata dall'82% degli intervistati, la mancanza di respiro dal 54%, i disturbi del sonno dal 46%, il mal di testa dal 39%, e vertigini o capogiri dal 36%.

La fatica è una caratteristica relativamente comune nella POTS [49] e di solito è associata ad altri segni di disautonomia, come visto nei pazienti PASC [13]. Prove recenti hanno mostrato un carico significativo di fatica, sintomi di disfunzione autonoma e disturbi dell'umore in seguito all'infezione da COVID-19, ma – cosa rassicurante – non hanno dimostrato risultati patologici durante le indagini per la funzione autonoma [33]. La fatica è collegata alla maggiore prevalenza di ansia e disturbo da stress post-traumatico nei sopravvissuti alla COVID-19 [23,27,33,54], mentre l'ansia somatica nei pazienti con fatica cronica è stata direttamente associata alla disfunzione del sistema nervoso autonomo [55].

Tabella 2. Serie di casi di pazienti con diagnosi di CVAD dopo COVID-19.

Autori, Anno	Dani et al. [16], 2021	Johansson et al. [10], 2021	Blitshteyn et al. [56], 2021	Shouman et al. [25], 2021	Wallukat et al. [57], 2021	Goodman et al. [58], 2021	C o m - plessivamente
Dimensione del campione	5	3	20	20	7	6	61
Età	43	36	42	44	45	45	42
Sesso femminile	100%	33%	70%	70%	57%	67%	69%

CVAD (n)	OI (4) rTC (1)	POTS (3)	PENTOLE (15), NCS (3), OH (3)	OH (14) PENTOLE (6)	POTS (7)	PENTOLE (4), OH (1), PHTN (3)	POTS 69% dei casi
Palpitazioni, tachicardia	60%	67%	80%	15%	57%	67%	58%
Fatica	60%	67%	60%	55%	43%	100%	64%
Vertigine a	40%	67%	25%	100%	0%	100%	55%
Dispnea	20%	67%	45%	45%	0%	83%	43%
Presincope	20%	67%	15%	5%	0%	83%	32%
Dolore al petto	20%	67%	15%	25%	0%	50%	30%
Mal di testa	0%	67%	15%	40%	0%	67%	31%
Nebbia cerebrale b	0%	67%	5%	25%	14%	0%	19%
Disturbi del sonno	0%	67%	0%	20%	0%	0%	15%

CVAD, *disfunzione autonoma cardiovascolare*; NCS, *sincope non cardiogena*; OH, *ipotensione ortostatica*; OI, *intolleranza ortostatica*; PHTN, *ipertensione posturale*; POTS, *sindrome da tachicardia ortostatica posturale*; rTC, *tachicardia reattiva*. Tutti i pazienti sono stati valutati tramite valutazione clinica, tranne uno (Dani et al.) che è stato intervistato per telefono. La tempistica esatta della valutazione non è stata riportata in Dani et al., Wallukat et al. Tra tutti gli studi che l'hanno riportata, il tempo medio di valutazione è stato di 4-5 mesi dopo la COVID-19 acuta. Tra tutti gli studi, la POTS è stata diagnosticata nel 69% dei pazienti. Lo studio di Townsend et al. [33] non è stato incluso in questa tabella per mancanza di informazioni relative ai sintomi e alle diagnosi dei pazienti. a include tutti i pazienti che riportano vertigini, stordimento e/o capogiri. b include tutti i pazienti che riportano annebbiamento cerebrale e/o difficoltà di concentrazione.

3.1 QUANDO SI VERIFICA LA CVAD NEI PAZIENTI COVID-19?

L'evidenza attuale sembra indicare che i segni di CVAD, compresa la bradicardia relativa, appaiono per la prima volta durante la fase acuta della malattia. Uno studio su 63 pazienti COVID-19 e 43 controlli sani abbinati ha mostrato un aumento del tono parasimpatico durante l'infezione acuta, senza differenze significative tra pazienti sintomatici e asintomatici [59]. Inoltre, la di-

sautonomia è stata riportata come la principale manifestazione neurologica in circa il 2% dei casi di COVID-19 acuta [60].

I primi due casi di insorgenza di CVAD durante l'infezione da SARS-CoV-2 riguardavano pazienti anziani. Un caso riguardava una signora di 70 anni ricoverata in ospedale a causa di sincope ricorrenti e crisi non epilettiche, che è risultata positiva al SARS-CoV-2 lo stesso giorno [61]. Il secondo caso riguardava un uomo di 72 anni con la COVID-19 che presentava rilevazioni di pressione sanguigna molto labili, con crisi ipertensive alternate a episodi ipotensivi spiegati da una disautonomia acuta dovuta a un'insufficienza baroreflessa afferente [62]. Altri report riguardavano pazienti COVID-19 che presentavano ipotensione ortostatica, sincope e altre manifestazioni cliniche CVAD [43,45].

C'è attualmente incertezza riguardo alla disautonomia legata alla PASC nella popolazione pediatrica. In una serie di casi, cinque bambini (80% femmine) di età compresa tra 9 e 15 anni si lamentavano di grave affaticamento e palpitazioni per otto mesi dopo un'infezione acuta [17] ma non sono stati sottoposti ad alcuna indagine autonoma. In un'altra serie di casi di tre bambini con COVID-19 confermata o probabile, lo sviluppo precoce di sintomi di intolleranza ortostatica ha portato a una successiva diagnosi di POTS durante un test passivo in piedi eseguito 5-7 mesi dopo l'inizio dell'infezione [41].

4. SINDROME DA TACHICARDIA ORTOSTATICA POSTURALE DOPO LA COVID-19

Oltre alla tachicardia sinusale appropriata, che comprende sia cause fisiologiche che patologiche di aumento della frequenza cardiaca, una possibile spiegazione delle palpitazioni e della fatica nei sopravvissuti alla COVID-19 è la POTS, che è una disautonomia caratterizzata da un eccesso di aumento della frequenza cardiaca in piedi e dall'intolleranza ortostatica [49]; è più frequente nelle femmine (80% dei casi), e nei giovani (soprattutto 15-45 anni). La POTS è mal diagnosticata fino al 75% dei pa-

zienti e l'infezione virale è riconosciuta come fattore scatenante fino al 41% dei casi [63].

Nel marzo 2021, l'*American Autonomic Society* (AAS) ha rilasciato una dichiarazione riguardante la sovrapposizione clinica della PASC con la POTS [4]. L'AAS ha dichiarato che la maggior parte dei sintomi della PASC possono essere suggestivi di POTS quando il paziente soffre anche di eccessiva tachicardia ortostatica, e che sono necessari ulteriori studi approfonditi per chiarire la durata della CVAD post-COVID, la sua fisiopatologia di base e il trattamento ottimale.

C'è una crescente evidenza di casi di tachicardia posturale dopo la COVID-19. In un sondaggio internazionale online, su 802 sopravvissuti alla COVID-19 che hanno ricevuto una diagnosi post-acuta, il 19% ha riferito di aver ricevuto una diagnosi di POTS [54]. In questa coorte, la POTS era la seconda diagnosi più comune riportata in seguito alla COVID-19, dopo l'emicrania (27%).

Il primo caso di POTS in seguito a un'infezione acuta da SARS-CoV-2 riguardava una donna di 26 anni senza storia di CVAD [50]. La paziente ha mostrato un'eccessiva tachicardia posturale ed è stata diagnosticata con POTS durante il ricovero; mentre i sintomi respiratori si sono risolti dopo circa 3 settimane, i sintomi iperadrenergici legati alla sovracompensazione simpatica sono durati per diversi mesi dopo l'infezione iniziale.

In seguito, sono stati pubblicati diversi casi che descrivono CVAD che si verificano settimane o mesi dopo la COVID-19. Una donna di 36 anni guarita da un'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 in autoisolamento ha iniziato a provare stanchezza, mal di testa, vertigini, dolore al petto e palpitazioni ortostatiche un mese dopo l'inizio dell'infezione acuta [44] ed è stata successivamente diagnosticata con POTS su test di inclinazione della testa. La tabella 1 riassume un elenco di casi che riportano segni e sintomi persistenti di CVAD dopo COVID-19.

5. IN CHE MODO L'INFEZIONE DA SARS-COV-2 CAUSA LA DISAUTONOMIA A LUNGO TERMINE?

Le infezioni sono noti fattori scatenanti della disautonomia, in particolare nella POTS. Tra i vari meccanismi attraverso i quali la SARS-CoV-2 può indurre la disautonomia, sono state proposte tre possibili spiegazioni, con il sostegno di prove preliminari: ipovolemia, coinvolgimento del tronco cerebrale e autoimmunità [64]. L'ipovolemia è stata ampiamente riconosciuta nei pazienti PASC con caratteristiche disautonomiche [25,52]. L'ipovolemia può innescare la POTS iperadrenergica e portare all'ipoperfusione cerebrale e alla compromissione delle reti autonomiche centrali [56]. Alcune prove preliminari sulla POTS post-COVID supportano la correzione dell'ipovolemia con l'assunzione libera di acqua e sale [16] e altri interventi non farmacologici mirati all'espansione del volume intravascolare e all'aumento del ritorno venoso [65] (Figura 1).

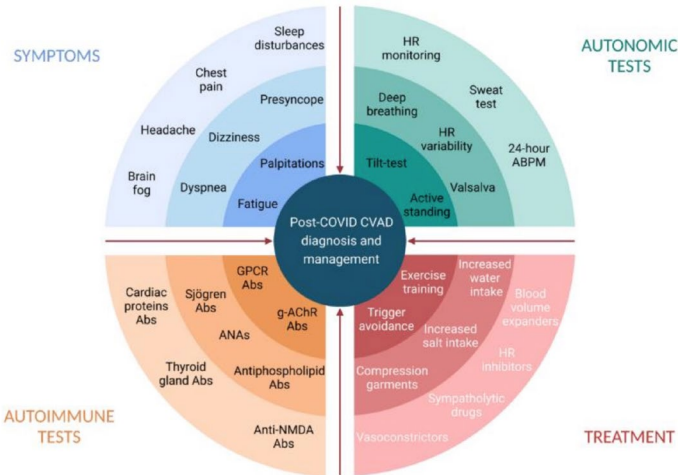


Figura 1. Disfunzione autonoma cardiovascolare post-COVID: diagnosi e gestione. Abs, anticorpi; ANAs, anticorpi antinucleo; CVAD, disfunzione cardiovascolare autonoma; g-AChR, recettore gangliare neuronale nicotinico dell'acetilcolina; GPCR, recettore accoppiato alla proteina G; HR, frequenza cardiaca. Creato con BioRender.com.

La disfunzione del tronco cerebrale può essere associata a qualsiasi manifestazione clinica della PASC [66], compresa l'insufficienza autonoma [67]. I meccanismi proposti per la disfunzione del tronco cerebrale in seguito all'infezione da SARS-CoV-2 includono l'invasione virale diretta, l'infiammazione neurale, l'attivazione vascolare [66], e la compressione del tronco cerebrale [56]. Il *nucleus tractus solitarii* e il sistema di attivazione reticolare sono stati coinvolti nelle ipotesi patogenetiche. In particolare, si è sempre rilevato un grado lieve di disfunzione del tronco cerebrale tramite risonanza magnetica in alcuni disturbi che si sovrappongono e sono in comorbilità con la POTS, come la sindrome da fatica cronica [68]. La disfunzione del tronco cerebrale dopo la COVID-19 è risultata simile a quella osservata nella sindrome di takotsubo (TTS) [64], ed è interessante notare che recentemente è stato descritto un caso di TTS correlato alla COVID-19 [69]. Anche se un'eccessiva risposta endogena agli ormoni dello stress nella popolazione generale potrebbe spiegare l'aumento dell'incidenza della TTS durante la pandemia [70,71], sono state anche ipotizzate come substrati neurali le lesioni del tronco encefalico, che ha centri autonomi [72].

Ci sono prove che suggeriscono un ruolo importante per l'autoimmunità nella fisiopatologia della POTS post-virale [73]. I pazienti con POTS hanno mostrato una prevalenza di autoanticorpi specifici (AAbs), compresi gli anticorpi del recettore accoppiato alla proteina G (GPCR), che potrebbero spiegare un aumento del tono simpatico con l'attivazione dei recettori adrenergici e con un effetto allosterico negativo sui GPCR muscarinici [74,75]. Questi modelli di siero sono stati confermati nei sopravvissuti alla COVID-19 con disautonomia [57] e sono paragonabili a quelli osservati in pazienti con CFS e neuropatia delle piccole fibre [56]. È stata riportata una grave sindrome di intolleranza ortostatica da una giovane donna con una precedente infezione da COVID-19 a cui è stata successivamente diagnosticata una neuropatia delle piccole fibre; la donna ha risposto bene alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa, suggerendo così una causa autoimmune per i suoi

sintomi [51]. Gli AAbs possono scatenare i sintomi autonomi attivando i recettori adrenergici e colinergici e/o inducendo la vasodilatazione periferica [49]. In una casistica di 31 pazienti affetti da diversi sintomi lunghi di COVID-19 è stato rilevato nei sieri di questi pazienti un numero insolitamente elevato di AAbs funzionalmente attivi che prendono di mira GPCR con funzioni cronotrope e vasoattive [57]; il modello specifico di AAbs identificato è stato precedentemente osservato in altri problemi neurologici e cardiaci e potrebbe spiegare lo sviluppo di PACS. Altri AAbs riconosciuti nella POTS includono anticorpi circolanti anti-nucleari, anti-tiroidei, anti-proteine cardiache, anti-fosfolipidi e anticorpi di Sjögren. In particolare, gli anticorpi antifosfolipidi sono stati rilevati in un paziente con POTS legata alla PASC [60] che ha sviluppato segni e sintomi clinici della sindrome da antifosfolipidi e della sindrome da attivazione dei mastociti in seguito all'infezione da SARS-CoV-2.

L'ipotesi autoimmune può anche spiegare la maggiore prevalenza dei sintomi nelle donne, perché l'esposizione prolungata agli estrogeni e le infezioni innescano notoriamente anche l'autoimmunità [76,77].

Un'altra possibile spiegazione della CVAD indotta dal coronavirus è il danno diretto dei neuroni simpatici postgangliari extracardiaci [64]. Tuttavia, attualmente non ci sono prove convincenti a sostegno di questa ipotesi.

Infine, è stato ipotizzato che derivi dall'eccessiva attivazione dei mastociti nella fisiopatologia della POTS. Nel disturbo di attivazione dei mastociti, il rilascio inappropriato di istamina e di altri mediatori dei mastociti in risposta all'attività fisica o allo stress ortostatico può portare alla tachicardia ortostatica [49]. Vampate di calore, mal di testa e sintomi gastrointestinali sono prevalenti in questi individui, e un recente studio ha mostrato nei pazienti con disturbi gastrointestinali marcatori molto elevati di prostaglandine e istamina, rafforzando la tesi di un disturbo di attivazione dei mastociti in un sottogruppo di pazienti POTS [78]. Un caso di sindrome da attivazione dei mastociti è stato descritto in una donna di 50 anni con precedente COVID-19

con segni e sintomi di POTS [52]. Il trattamento farmacologico e non farmacologico contro la POTS e la sindrome di attivazione dei mastociti hanno gradualmente migliorato i suoi sintomi, nonostante la paziente continuasse a presentare un test attivo positivo alla POTS più di un anno dopo l'inizio dell'infezione da COVID-19.

6. IL PASC È SPECIFICO PER IL GENERE?

I dati di un ampio studio di coorte retrospettivo nel Regno Unito hanno mostrato che i pazienti ricoverati in ospedale per COVID-19 erano più frequentemente maschi [79]. I maschi hanno anche mostrato una maggiore mortalità [15]. Al contrario, la disfunzione multiorgano legata alla COVID-19 si è verificata in modo neutro rispetto al genere, dato che i sopravvissuti alla COVID-19, sia maschi che femmine, hanno mostrato un rischio simile di complicazioni respiratorie e CV [79]. In uno studio trasversale, i sopravvissuti che presentavano sintomi come la fatica sei settimane dopo l'inizio dell'infezione erano tipicamente femmine [27]. A cinque mesi dall'insorgenza della malattia, tra i 1077 sopravvissuti dello studio PHOSP-COVID, le femmine di mezza età avevano maggiori probabilità di manifestare sintomi a lungo termine [31,80]. In un altro studio svolto in Regno Unito è stato dimostrato che le donne di età inferiore ai 50 anni avevano 5 volte meno probabilità di essere ricoverate per la COVID-19 acuta, ma avevano il doppio del rischio di sperimentare sintomi a lungo termine dopo sette mesi di follow-up [38]. Secondo un report della Nigeria, i soggetti di sesso maschile erano a minor rischio di sintomi persistenti dopo l'infezione da SARS-CoV-2 [22], mentre uno studio dell'Arabia Saudita non ha confermato questi risultati [81]. Nello studio CLoCK, che ha reclutato una coorte di bambini e giovani di età compresa tra gli 11 e i 17 anni, le femmine hanno riferito più frequentemente vari sintomi rispetto ai maschi sia al test PCR che al follow-up di 3 mesi [42].

6.1 PERCHÉ LE DONNE SAREBBERO A MAGGIOR RISCHIO DI SVILUPPARE SINTOMI POST-COVID-19?

Una spiegazione unica non è attualmente disponibile. È stato proposto il ruolo della disregolazione ormonale, ma la PASC può anche essere il risultato dell'autoimmunità [39], dato che, sebbene siano meno suscettibili alle malattie infettive rispetto agli uomini, le donne sono più spesso soggette a malattie autoimmuni [39,76]. I pazienti maschi hanno mostrato una maggiore mortalità legata alla COVID-19, mentre il sesso femminile è si ritrova sovra-rappresentato tra i sopravvissuti sintomatici alla COVID-19 [38]. Tuttavia, la gravità della malattia non ha dimostrato di predire la successiva sindrome da COVID lunga [27].

In una serie di casi di 20 pazienti COVID lunghi (70% donne), il 75% ha presentato POTS, seguita da ipotensione ortostatica e sincope neurocardiogenica [82]. Dall'analisi delle serie di casi attualmente disponibili in letteratura, il sesso femminile rappresenta circa il 70% dei casi di PASC con varie caratteristiche di disautonomia (Tabella 2). In particolare, le donne di mezza età soffrono di sintomi più gravi e duraturi dopo essere state ricoverate in ospedale per la COVID-19. Coerentemente, tutti i casi pubblicati, ad eccezione di uno, riguardano le donne (Tabella 1). Questa tendenza può essere osservata anche nella popolazione pediatrica [17].

7. DIAGNOSI DI DISAUTONOMIA POST-COVID

La diagnosi di disautonomia post-COVID richiede la valutazione completa della storia medica precedente, l'attenta valutazione e caratterizzazione dei sintomi, e l'interpretazione consapevole delle indagini neurologiche e cardiovascolari autonome [4,16,83].

L'anamnesi dei pazienti e la loro memoria dei sintomi sono essenziali per rilevare la presenza della disautonomia [84]. L'anamnesi dei sopravvissuti alla SARS-CoV-2 con disfunzione autonoma persistente può comprendere frequenti episodi di

svenimento, vertigini, stordimento e/o palpitazioni [63], prima dell'infezione da SARS-CoV-2, rivelando una sottostante suscettibilità ipotensiva o una precedente sindrome di intolleranza ortostatica. Le comorbidità frequenti sono emicrania, sindrome dell'intestino irritabile, sindrome da fatica cronica e malattie autoimmuni [73,77]. Testa leggera, tachicardia, dispnea, mal di testa e scarsa concentrazione sono i sintomi più frequenti nei pazienti PASC. La fatica è il sintomo che più ricorre da solo, anche se non è specifico per la disautonomia [33]. I sintomi gravi possono durare per settimane o addirittura mesi dopo l'infezione e influenzare negativamente la qualità generale della vita [23].

Nei pazienti post-COVID con sospetta disautonomia, il questionario *Composite Autonomic Symptom Scale 31* (COMPASS-31) può essere uno strumento utile per testare la probabilità di disfunzione autonoma [85]. Questo questionario è stato precedentemente sviluppato sui sopravvissuti alla COVID-19, mostrando punteggi significativamente più alti rispetto ai controlli [86] con un cut-point ottimale per escludere il CVAD di 13,25 [86,87].

La diagnosi differenziale di affaticamento, dispnea, palpitazioni e tachicardia sinusale dovrebbe essere attentamente studiata per identificare e trattare problemi medici comuni che si sovrappongono alla malattia della lunga COVID. Gli esami del sangue (incluso l'emocromo completo, la funzione renale, il peptide natriuretico di tipo B, gli elettroliti, l'ormone stimolante la tiroide e il cortisolo mattutino), l'ECC a 12 derivazioni a riposo, la pressione sanguigna in posizione supina e verticale e il test del cammino di 6 minuti dovrebbero essere valutati di routine [88]. L'imaging cardiotoracico (radiografia del torace, TAC del torace, ecocardiografia e risonanza magnetica cardiaca) e il test da sforzo sono strumenti diagnostici inestimabili per indagare le complicazioni PACS e COVID-19.

Quando si sospetta una disfunzione autonoma cardiovascolare, i test autonomici possono essere utili per confermare la diagnosi (Figura 2).

Assessment of Post-COVID-19 Syndrome

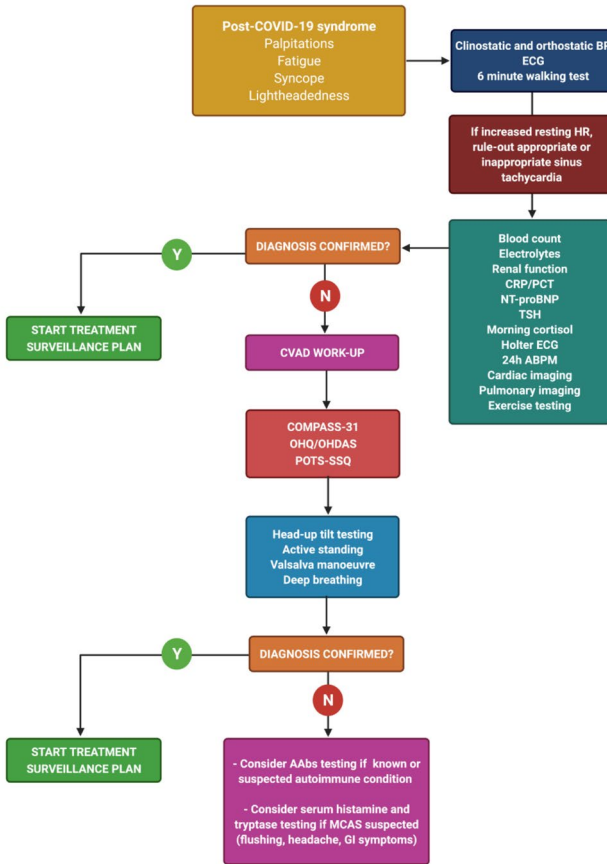


Figura 2. Valutazione della sindrome post-COVID-19. AAbs, autoanticorpi; ABPM, monitoraggio ambulatoriale della pressione sanguigna; BP, pressione sanguigna; COMPASS-31, Composite Autonomic Symptom Scale 31; CRP, proteina C-reattiva; CVAD, disfunzione autonoma cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; GI, gastrointestinale; MCAS, sindrome da attivazione dei mastociti; NT-proBNP, pro-ormone N-terminale del peptide natriuretico cerebrale; OHQ, questionario sull'ipotensione ortostatica; PCT, procalcitonina; POTS-SSQ, questionario di valutazione dei sintomi della tachicardia ortostatica posturale, come in Johannsson e colleghi [10]; TSH, ormone stimolante la tiroide. Creato con BioRender.com.

I test per chinarsi da in piedi e/o a testa in su possono essere molto utili nella valutazione dei pazienti PASC (Tabella 3), specialmente tra gli individui con tachicardia inappropriata/ortostatica, sincope inspiegabile o sindromi di intolleranza ortostatica [88,89]. Altre indagini autonome sono il monitoraggio della pressione sanguigna ambulatoriale 24 ore su 24 e il monitoraggio ECG [16,33], variabilità della frequenza cardiaca, manovra di Valsalva, respirazione profonda [58], e test di funzionalità del sudore [25,90].

Tabella 3. COVID-19 correlati CVAD: panoramica delle modalità diagnostiche e strategie di trattamento.

Caratteristiche dello studio	Modalità di test autonomo	Strategia di trattamento
Autori, anno	Tipo di studio	HUT
Miglis et al. [61], 2020	Segnala	Si
Kanjwal et al. [42], 2020	Segnala	Si
Novak et al. [73], 2020	Segnala	Si
Umapathi et al. [44], 2020	Segnala	Si
Schofield et al. [63], 2021	Segnala	-
Dani et al. [16], 2021	Serie	Si
Townsend et al. [32], 2021	Serie	-
Johansson et al. [10], 2021	Serie	Si
Blitshteyn et al. [77], 2021	Serie	Si
Shouman et al. [25], 2021	Serie	Si
Goodman et al. [80], 2021	Serie	Si

HR, frequenza cardiaca; HUT, head-up tilt test; IT, immunoterapia; NFT, terapia non farmacologica. La serie di casi di Wallukat et al. (#69) non è inclusa in questa tabella, poiché non abbiamo né test specifici né terapia per i pazienti con una diagnosi di disautonomia. Schofield et al., Dani et al., Townsend et al., e Goodman et al. non hanno riportato un trattamento specifico. a La terapia non-farmacologica prevede esercizio fisico, sospensione dei farmaci che esacerbano il disturbo, aumento dell'assunzione di acqua e sale e indumenti compressivi; b gli espansori di volume includono il fludrocortisone, la desmopressina e l'uso acuto o cronico di soluzione salina per via endovenosa; c gli inibitori dell'HR sono il propranololo, l'ivabradina e la piridostigmina; d i farmaci simpaticolitici

sono la clonidina e la metildopa; l'immunoterapia consiste nella somministrazione endovenosa di immunoglobuline.

I pazienti PASC con sintomi simili al POTS hanno un'alta prevalenza di AAbs in circolo, secondo modelli a volte peculiari [57] (Figura 1). Sebbene non sia né sensibile né specifico, il test degli AAbs può essere utile in alcuni casi. Si potrebbero considerare dei test specifici per la sindrome da attivazione dei mastociti anche su pazienti PASC con episodi di vampate, frequenti mal di testa e sintomi gastrointestinali persistenti.

8. GESTIONE DELLA DISAUTONOMIA POST-COVID

Una volta ottenuta una diagnosi di CVAD, ci sono diverse opzioni di trattamento, anche se le terapie specifiche che alterano il corso della malattia sono ancora limitate e insufficienti [49].

Dovrebbero essere considerate per il trattamento di prima linea le misure non farmacologiche; queste comprendono il ri-condizionamento fisico con programmi di allenamento aerobico progressivo, usare indumenti compressivi, assumere liberalmente di acqua e sale, bere acqua prima di alzarsi al mattino, dormire con la testa del letto sollevata, evitare accuratamente le situazioni che possono esacerbare i sintomi (privazione del sonno, esposizione al calore, assunzione di alcol o pasti abbondanti o pesanti) [65,91]. Alcune manovre fisiche come incrociare le gambe, tendere i muscoli e accovacciarsi hanno dimostrato di essere efficaci nel ritardare/prevenire la sincope vasovagale, se utilizzate alla prima comparsa dei prodromi.

Le terapie farmacologiche sono state usate frequentemente nei pazienti PASC (tabella 3). Queste terapie devono essere riservate ai pazienti che non rispondono alle terapie non farmacologiche e sono complementari alle misure non farmacologiche nei pazienti con sintomi gravi e refrattari. I farmaci raccomandati sono stati anche ampiamente utilizzati quando i sintomi persistono [10,16]. Tra questi abbiamo espansori di volume (fludrocortisone, desmopressina e soluzione fisiologica endovenosa),

inibitori della frequenza cardiaca (propranololo, ivabradina e piridostigmina), vasocostrittori (midodrina, octreotide, metilfenidato e droxidopa) e farmaci simpaticolitici (clonidina e metildopa) [10,16].

Le decisioni su quale trattamento iniziare devono basarsi su sintomi specifici e modelli emodinamici, cioè fenotipi tachicardici o ipotensivi.

Il fenotipo tachicardico può essere trattato con beta-bloccanti, cioè metoprololo, o ivabradina [88]. Recentemente, il metoprololo per via endovenosa è stato testato per l'uso nel trattamento del distress respiratorio acuto nella COVID-19 e sembra che migliori l'ossigenazione e riduca l'infiammazione alveolare, accorciando la durata complessiva della ventilazione meccanica invasiva [92]. Si attendono con ansia dei test randomizzati su larga scala per confermare l'ipotesi di effetti anti-infiammatori pleiotropici del metoprololo [93] al di là della sua sicurezza, efficacia e indicazioni stabilite [94].

Nei pazienti con fenotipo ipotensivo possono essere prese in considerazione la droxidopa, la midodrina o la piridostigmina. Nei pazienti ipovolemici, sarebbero consigliabili l'infusione endovenosa di soluzione salina e l'espansione del volume intravascolare, mentre l'uso di fludrocortisone e desmopressina dovrebbe essere riservato ai pazienti con gravi sintomi refrattari. I farmaci simpaticolitici, come la clonidina e la metildopa, possono essere proposti ai pazienti con caratteristiche iperadrenergiche, tra cui iperidrosi e tachicardia [46].

Oltre a questi farmaci, la terapia immunologica con immunoglobuline per via endovenosa è stata proposta per uso compassionevole in un paziente con caratteristiche autoimmuni [51], portando alla regressione dell'annebbiamento cerebrale e al miglioramento della fatica e del mal di testa. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per testare l'opportunità, la sicurezza e l'efficacia di immunomodulatori/immunosoppressori specifici in pazienti PASC con sintomi refrattari legati al CVAD.

3 – STRATEGIE PER VALUTARE I RISULTATI DEI SOPRAVVISSUTI A LONG-COVID-19 E POST-COVID

Tratto e tradotto da

Crispo, A., Bimonte, S., Porciello, G. *et al.* Strategies to evaluate outcomes in long-COVID-19 and post-COVID survivors. *Infectious Agents Cancer* 6216, (2021).



<https://doi.org/10.1186/s13027-021-00401-3>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Le manifestazioni cliniche di COVID-19 variano da forme asintomatiche a condizioni autolimitanti, fino a manifestazioni gravi con coinvolgimento respiratorio e multiorgano [1,2,3,4,5,6]. I dati epidemiologici rivelano che fino al 20% dei pazienti con COVID-19 progrediscono verso una condizione grave che richiede l'ospedalizzazione [7]. Tra coloro che vengono ricoverati, fino a un quarto ha bisogno del ricovero in unità di terapia intensiva (ICU), rendendoli più vulnerabili a polmonite secondaria, lesioni cardiache, sepsi, lesioni renali e disturbi neurologici [8].

Il termine “Long COVID” o “Post-COVID” è comunemente usato per descrivere una serie di segnali e sintomi che sono presenti dopo la COVID-19 acuta. Il *National Institute for Health and Care Excellence* del Regno Unito ha descritto la COVID lunga come “COVID-19 sintomatica in corso” (sintomi tra 4 e 12 settimane) e “sindrome Post-COVID” quando i sintomi durano più di 12 settimane [9]. Recentemente la COVID lunga è stata

riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un problema sanitario internazionale ed è stato emesso un codice ICD da usare in emergenza [10]. Lo studio dell'esito a lungo termine dei pazienti dimessi dalla terapia intensiva ha rivelato disabilità significative, note collettivamente come sindrome post-intensiva (PICS [*Post-Intensive Care Syndrome*]) [2], che colpisce la salute fisica, cognitiva e psicologica. La PICS comprende sintomi come debolezza generalizzata, disturbi della memoria, scarsa concentrazione, depressione, ansia e disturbo da stress post-traumatico (PTSD [*Post-Traumatic diStress Disorder*]) [2].

L'incidenza della PICS può essere abbastanza alta: colpisce fino al 60% dei pazienti per quanto riguarda i sintomi cognitivi e psicologici e tra il 25 e il 60% per quanto riguarda i disturbi neuromuscolari [11,12,13]. Inoltre, la PICS può durare molti anni, influenzando la qualità della vita legata alla salute (HR-QoL [*Health Related Quality of Life*]) e la capacità di tornare al lavoro [14, 15]. I pazienti che sopravvivono alla sindrome respiratoria da distress acuto (ARDS [*Acute Distress Respiratory Syndrome*]) potrebbero sviluppare dolore cronico e i pazienti con un tipo grave di malattia COVID-19 potrebbero sviluppare complicazioni simili [16]. Inoltre, il peso psicologico del ricovero e della permanenza in terapia intensiva di un paziente può influenzare anche i suoi parenti, che possono sviluppare anche sintomi di PTSD [17].

Qui, abbiamo rivisto gli studi clinici sui disturbi neurocognitivi nei pazienti Post-COVID. Gli studi citati in questa revisione narrativa sono stati scoperti attraverso ricerche su PubMed. La ricerca su PubMed si è concentrata su articoli clinici pubblicati negli ultimi due anni relativamente a disturbi neurocognitivi nei sopravvissuti alla COVID-19, ma anche disturbi fisico-cognitivi e disturbi della salute mentale. Sulla base di questi dati, abbiamo proposto una panoramica delle conseguenze sulla salute della COVID-19 concentrandoci su tre aspetti importanti: i disturbi neurologici, la salute fisica e lo stato nutrizionale.

2. LA SINDROME POST-COVID

La sindrome post-COVID include sintomi persistenti legati ai residui di infiammazione, al danno d'organo, agli effetti non specifici della sindrome da ricovero post-intensivo, all'isolamento sociale o all'impatto sulle condizioni di salute preesistenti [18,19,20].

La sindrome post-COVID potrebbe essere dovuta a vari meccanismi come la sindrome post-ICU, la sindrome da affaticamento post-virale, il danno permanente agli organi o altro [21]. Anche se inizialmente si pensava che la COVID lunga fosse limitata ai sopravvissuti alle cure ospedaliere e ai ricoverati in terapia intensiva, è ora evidente che la maggior parte dei casi sono descritti anche in coloro che non erano ricoverati o che non hanno cercato immediatamente cure mediche [22,23,24].

Le alterazioni più frequenti sono mal di testa, vertigini, disturbi dell'equilibrio e della coordinazione, difficoltà di attenzione, concentrazione e memoria, oltre a stanchezza cronica, insonnia, cambiamenti nel gusto e nell'olfatto, depressione e ansia. Questi sintomi fisici, psicologici e neurocognitivi sono simili a quelli presenti nel disturbo post-traumatico da stress (PTSD) [25, 26].

Diversi studi hanno osservato sintomi persistenti e inaspettate disfunzioni d'organo sostanziali dopo l'infezione da SARS-CoV-2 in un numero crescente di pazienti dopo il recupero dalla loro malattia iniziale [27,28,29].

I dati di uno studio prospettico di coorte su 270 sopravvissuti alla COVID-19 hanno confermato una sindrome post-COVID-19 nella metà dei pazienti che presentavano sintomi come affaticamento e disturbi respiratori (dispnea) o neurologici, 10-14 settimane dopo l'inizio della malattia [30, 31] ha mostrato che il 76% dei sopravvissuti COVID-19 ospedalizzati ha riportato almeno un sintomo che persisteva, tra cui i più frequenti erano affaticamento o debolezza muscolare, riportati 6 mesi dopo l'inizio della malattia.

Tra i sopravvissuti alla terapia intensiva per COVID-19, molti affrontano problemi di salute cognitiva e mentale o di funzione fisica molto dopo la loro dimissione dall'ospedale [32].

I dati di uno studio britannico sullo stato di salute post-dimissione per COVID-19 svolto su 100 sopravvissuti (32 ICU) hanno rivelato che: la fatica era il sintomo più comune riportato sia nei sopravvissuti COVID-19 ICU (72%) che nei sopravvissuti COVID-19 (60%), seguito dalla dispnea (66% e 43%, rispettivamente) e dal disagio psicologico (47% e 24%, rispettivamente). Inoltre, i dati hanno mostrato una HR-QoL clinicamente significativa sia nei sopravvissuti all'ICU COVID-19 (69%) che nei sopravvissuti COVID-19 (46%). Il 60% dei sopravvissuti alla COVID-19 in terapia intensiva e il 15% dei sopravvissuti alla COVID-19 sono rimasti assenti dal lavoro dopo 4 settimane o più dalla dimissione [29].

I dati raccolti tra gli adulti sintomatici testati in ambulatorio (pazienti con COVID-19 lieve senza ricovero) hanno riportato che il 94% ha presentato uno o più sintomi (tosse 43%, affaticamento 35%, o mancanza di respiro 29%) dopo l'inizio dell'infezione, con conseguente prolungamento della malattia [28]. Sono stati riportati dei sintomi persistenti (come anosmia/ageusia, dispnea o astenia) in due terzi dei pazienti con COVID-19 non critica [30]. La pandemia di COVID-19 in corso e il verificarsi della sindrome post-COVID hanno evidenziato la questione PICS e le complesse esigenze di riabilitazione per le persone con malattia grave e lunghe degenze in terapia intensiva, nonché per i sopravvissuti alla COVID-19 che non sono stati ricoverati. La persistenza di vari sintomi nei pazienti con long-COVID è un problema sanitario rilevante, in tutto il mondo. Sono necessari il monitoraggio e il trattamento dei pazienti con sindrome post-COVID per garantire la riabilitazione e il recupero delle funzioni generali. Questi risultati mostrano la necessità di un approccio multidisciplinare alla cura di questa popolazione vulnerabile e la necessità di condurre studi con 1-2 anni di follow-up, come sta attualmente accadendo nel Regno Unito e negli Stati Uniti [31, 33, 34] (vedi Tabella 1).

Tabella 1. Studi di salute fisica, disturbi neurologici e stato nutrizionale durante la pandemia di COVID-19 (Grafico completo)

3. STRUMENTI PER VALUTARE GLI ESITI NEI PAZIENTI LONG-COVID E POST-COVID: LA NOSTRA PROPOSTA

Le disfunzioni cognitive, fisiche e psicologiche riportate dai pazienti COVID19 possono avere effetti profondi sulla HR-QoL [32].

Abbiamo proposto un processo multimodale così come la sequenza di diversi aspetti della qualità della vita legata alla salute (HRQoL) che contribuiscono all'impatto della malattia sugli esiti cognitivi, fisici e nutrizionali considerando l'insieme dei seguenti strumenti:

1. Lo Short Form Health Survey 36 (SF-36), che è un breve questionario (36 voci) che valuta otto dimensioni: funzionamento fisico (10 voci), funzionamento sociale (2 voci), limitazioni dovute a problemi fisici (4 voci), limitazioni dovute a problemi emotivi (3 voci), salute mentale (5 voci), energia/vitalità (4 voci), dolore (2 voci) e percezione della salute generale (6 voci) [35]. L'SF-36 indaga i cambiamenti di salute di un individuo rispetto all'anno precedente. Poiché lo strumento valuta lo stato di salute in generale, è adatto per studi nella popolazione generale e per indagini trasversali o longitudinali su malattie specifiche e trattamenti. A causa della sua caratteristica di questionario generale, deve essere accompagnato da questionari specifici quando si studiano singole popolazioni di pazienti.
2. L'indice Barthel, sviluppato per misurare i miglioramenti negli individui con una disabilità cronica che si sono sottoposti a programmi di riabilitazione, è comunemente usato nei pazienti post-ARDS [36].
3. Lo *Psychological General Well-Being Index* (PGWBI) è un indice progettato per misurare il benessere soggettivo o la sofferenza. È composto da 22 item per valutare ansia, depressione, benessere positivo, autocontrollo, salute generale e vitalità [37].

4. L'EuroQoL [38]. Rappresenta il tentativo di sviluppare uno strumento standardizzato e generale per descrivere e valutare la HRQoL indipendentemente dalla malattia specifica. È un questionario composto da cinque dimensioni e una scala analogica di autovalutazione.
5. Il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), per valutare la qualità del sonno [39].
6. Il *Mini-Mental Test* indaga lo stato neurocognitivo e funzionale attraverso semplici domande mirate e piccoli compiti grafici. Esplora diversi domini della funzione cerebrale, come l'orientamento, la memoria, l'attenzione e il calcolo, la capacità di ricordare certe acquisizioni, il linguaggio, ecc. [40].
7. Il *Brief Pain Inventory* (BPI) valuta rapidamente la gravità del dolore e il suo impatto sul funzionamento [41].
8. PTSS-14 (*Post Traumatic Stress Syndrome-14* voci) è uno strumento di screening per identificare i pazienti che hanno sviluppato la sindrome [42].
9. HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) per valutare il livello di depressione e ansia dei pazienti dimessi [43].
10. Il MNA (*Mini Nutritional Assessment*) è un programma educativo nutrizionale per valutare lo stato nutrizionale nei pazienti in ambienti sanitari; sembra ideale per i pazienti con COVID-19, accanto a una valutazione clinica e para clinica [44, 45].

4. CONCENTRARI SU TRE ASPETTI PER GESTIRE I SOPRAVVISUTI ALLA COVID-19

Sottolineiamo tre aspetti importanti per gestire i sopravvissuti alla COVID-19: (1) disturbi neurologici, (2) salute fisica, (3) stato nutrizionale.

4.1 DISTURBI NEUROLOGICI

Le prove ottenute hanno evidenziato che SARS-CoV-2 ha colpito il sistema nervoso [46,47,48]. Nei pazienti con una forma grave della malattia, le manifestazioni neurologiche erano più evidenti. Come riportato da Mao et al. [46], le manifestazioni neurologiche interessavano o il sistema nervoso centrale (SNC) (vertigini, mal di testa, alterazione dello stato di coscienza, malattia cerebrovascolare acuta, atassia e convulsioni), o il sistema nervoso periferico (PNS) (dolore nervoso e alterazione della vista, del test e dell'olfatto) o l'apparato muscolare scheletrico (lesioni). Tra le alterazioni del SNC, la malattia cerebrovascolare acuta era più evidente nei pazienti più anziani e con infezione grave e comprendeva l'emorragia cerebrale e l'ictus ischemico diagnosticati dai sintomi clinici e dalla TAC alla testa. Carfi et al. [3] hanno dimostrato che il peggioramento della qualità della vita è stato osservato nel 44,1% dei pazienti, e l'87,4% ha riferito la persistenza di almeno un sintomo, in particolare fatica e dispnea. Il meccanismo patologico alla base dell'entrata del SARS-CoV-2 nel SNC è presumibilmente simile a quello di altri virus respiratori. In particolare, il SARS-COV-2 può invadere il SNC attraverso la via ematogena o neuronale retrograda. Poiché il SARS-CoV-2 infetta gran parte della popolazione mondiale, la comprensione delle potenziali implicazioni neurologiche della COVID-19 aiuterà i medici a identificare la morbilità neurologica durante e dopo la pandemia, e intervenire.

4.2 SALUTE FISICA

I pazienti che sono stati sottoposti a cure intensive dopo la dimissione possono presentare una sindrome post-intensiva (PICS) caratterizzata da problemi fisici, mentali, cognitivi [1], e problemi nutrizionali [49]. L'impatto della terapia intensiva sulla funzione fisica può compromettere le attività quotidiane, coinvolgendo i sistemi neuromuscolare, cardio-respiratorio e scheletrico: questi individui molto spesso parlano dell'impossibilità di tornare al lavoro, di debolezza muscolo-scheletrica e difficoltà a

camminare, oltre che compromissione della funzione polmonare e respiratoria [50,51,52,53].

La maggior parte delle complicazioni descritte per la COVID-19 erano relative a pazienti ospedalizzati e quindi non associate a pazienti che ricevevano cure a domicilio. Pochi studi hanno valutato la presenza di complicazioni in pazienti che non hanno richiesto cure ospedaliere ma che erano comunque positivi al SARS-Cov-2. In uno studio di coorte basato sulla popolazione in Danimarca è stato riscontrato che il rischio di complicazioni gravi circa 6 mesi dopo l'infezione di COVID-19 in pazienti non ospedalizzati è molto basso, ma essi presentano comunque un rischio maggiore di eventi trombotici venosi rispetto alle persone senza malattia e negative per il SARS-Cov-2 [54]. Attualmente non ci sono altri studi che valutano gli effetti a lungo termine del virus in pazienti non ospedalizzati oltre i sei mesi dall'infezione.

4.3 STATO NUTRIZIONALE

Alcuni studi precedenti hanno evidenziato il cattivo stato nutrizionale dei pazienti al momento dell'ammissione e durante la loro permanenza in terapia intensiva. È visibile in questi pazienti critici una maggiore propensione alla malnutrizione e alla debilitazione, a causa dei disturbi metabolici sviluppati [49]. La condizione nutrizionale è stata a lungo considerata un fattore importante che può influenzare l'esito di varie malattie infettive, compresa la polmonite virale causata dal SARS-CoV2 (COVID-19) [55, 56]. Nei pazienti affetti da COVID-19 si può riscontrare uno stato nutrizionale alterato caratterizzato da malnutrizione e perdita di peso corporeo e dovuto a varie cause [57, 58], tra cui dispnea, anoressia, disfagia, nausea, vomito, diarrea, aumento del fabbisogno energetico [59] età avanzata, fragilità, comorbidità [57] e la prolungata permanenza in ospedale in terapia intensiva [58]. Attualmente, non esistono linee guida dietetiche specifiche per i pazienti post-COVID-19 con disturbi PICS. Tuttavia potrebbero essere considerati diversi aspetti per lenire

la compromissione delle funzioni cognitive. Le abitudini alimentari possono influenzare le capacità cognitive [60]: diete sbilanciate possono avere un impatto negativo complessivo sulla salute cognitiva e mentale [61,62,63], influenzando negativamente la capacità di ragionamento, l'attenzione e la memoria [61, 62, 64] e promuovere la demenza e la depressione [65,66,67,68]. Una maggiore aderenza a una dieta che include cibi sani come verdure, frutta, frutti di mare, carni magre e cereali integrali riduce la probabilità di soffrire di depressione o ansia [69,70,71]. I nutrienti come vitamine (B1, B6, B12, B9, C, E, D), polifenoli, acidi grassi ω -3, minerali (ferro, zinco, selenio), e gli alimenti con un basso indice glicemico hanno un'azione inibitoria contro lo stress ossidativo e la neuroinfiammazione [72, 73], e influenzano positivamente la funzione cognitiva [68, 74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84]. A questo proposito, diversi studi hanno riportato che una maggiore aderenza alla dieta mediterranea è associata a un miglioramento della funzione cognitiva e a una riduzione del rischio di deterioramento cognitivo [83, 85,86,87,88,89]. Sarebbe utile monitorare la composizione corporea, utilizzando metodi come la l'analisi della bioimpedenza (BIA [*Bio Impedance Analysis*]) o la plicometria, e lo stato nutrizionale utilizzando il MNA [44, 45], per offrire il supporto nutrizionale più adeguato onde ridurre le complicazioni fisiche e cognitive sia nel post-ospedalizzazione che a lungo termine.

5. CONCLUSIONI

Il Sars-Cov-2 è un nemico invisibile che ci fa sentire costantemente sotto minaccia, può infettare le persone in qualsiasi momento, e questo può generare diverse risposte nei soggetti: ansia, depressione, panico, sonno, disturbi della concentrazione e stanchezza. Tutte reazioni normali e legittime che però devono essere contenute per cercare di limitarne gli effetti, permettendoci di affrontare meglio l'emergenza che stiamo vivendo. I sopravvissuti alla COVID-19, dopo il recupero clinico, possono avere danni

neurocognitivi da non sottovalutare, la cui entità e durata non è ancora nota. Come abbiamo riportato, anche i sopravvissuti a COVID-19 (senza ricovero), hanno riportato la sindrome post-COVID-19. Le alterazioni più frequenti riscontrate sono mal di testa, disturbi dell'equilibrio e della coordinazione, difficoltà di attenzione, insonnia, alterazioni del gusto e dell'olfatto, depressione, ansia, disfunzioni fisiche e nutrizionali. L'isolamento, l'ospedalizzazione, il dramma dell'emergenza sanitaria potrebbero essere stati determinanti nell'insorgenza di alcuni di questi sintomi. Nel complesso, l'impatto della sindrome post-COVID-19 potrebbe essere considerato la causa di una pandemia ritardata, che può avere un grande impatto sulla salute pubblica nel medio-lungo termine. Quindi gli approcci d'intervento preventivo che mitigano l'impatto sociale dovrebbero essere considerati parte integrante della risposta alla crisi durante le pandemie. Inoltre è necessario anche dopo la pandemia il coinvolgimento di specifiche figure professionali sanitarie, per gestire e curare un maggior numero di pazienti (Fig. 1).

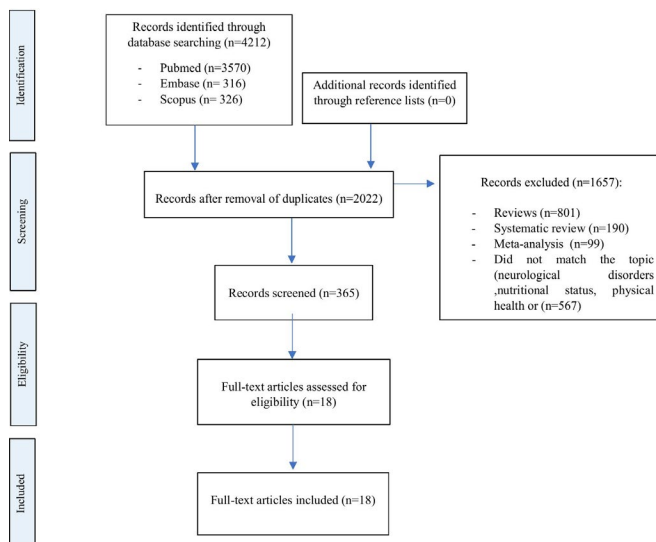


Fig. 1. Diagramma di flusso PRISMA.

DISPONIBILITÀ DI DATI E MATERIALI

La condivisione dei dati non è applicabile a questo articolo poiché nessun set di dati è stato generato o analizzato nello studio attuale.

ABBREVIAZIONI

- PICS: Sindrome da assistenza post-intensiva
- ICUs: Unità di terapia intensiva
- PTSD: Disturbo da stress post-traumatico
- ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto
- HRQoL: qualità della vita legata alla salute
- SF-36: Indagine breve sulla salute 36
- PGWBI: L'indice di benessere psicologico generale
- PSQI: l'indice di qualità del sonno di Pittsburgh
- BPI: Breve inventario del dolore
- PTSS-14: Sindrome da stress post-traumatico - 14 voci
- HADS: Scala di ansia e depressione ospedaliera
- MNA: Mini valutazione nutrizionale
- BIA: analisi di bio-impedenza

4 – CONSEGUENZE PSICHIATRICHE E NEUROPSICHIATRICHE DELLA COVID-19: UNA REVISIONE SISTEMATICA

Tratto e tradotto da

Thor Mertz Schou, Samia Joca, Gregers Wegener, Cecilie

Bay-Richter, Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review, Brain, Behavior, and Immunity, Volume 97, 2021, pp. 328-348, ISSN 0889-1591



<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

La presentazione tipica della **malattia da coronavirus 2019 (COVID-19)** causata dal **coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2)** comprende febbre e difficoltà respiratorie. Tuttavia, gli studi hanno dimostrato che la COVID-19 ha una patologia multiorgano (Gavriatopoulou et al., 2020). Alcuni studi recenti hanno riportato che più di un terzo dei pazienti infettati sviluppa sintomi neurologici nella fase acuta della malattia, e che il 34% mostra **anomalie cerebrali** come iperintensità e ipodensità della materia bianca, nonché microemorragie, emorragie e infarti (Egbert et al., 2020, Helms et al., 2020a).

È interessante notare che diversi studi riportano un'alta incidenza di **sintomi psichiatrici** acuti nei pazienti COVID-19. È stato detto che almeno il 35% dei pazienti mostra sintomi di ansia e depressione (Hu et al., 2020, Kong et al., 2020). Degli studi sulle

conseguenze psichiatriche sono stati eseguiti per i coronavirus correlati SARS-CoV e Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Una revisione sistematica e una *meta-analisi* sui pazienti affetti da SARS-CoV e MERS-CoV hanno concluso che, sia durante la malattia che dopo la malattia, è stata riscontrata una maggiore incidenza di *disabilità cognitive*, nonché di umore depresso e ansia (Rogers et al., 2020). Sono ora pubblicati a ritmo elevato i dati sugli effetti a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2, con molti sintomi tra cui dispnea, tosse, dolori muscolari, dolori al petto, mal di testa e affaticamento. Inoltre, sempre più studi dimostrano che i sintomi psichiatrici possono persistere anche dopo la guarigione dall'infezione iniziale. Questi sintomi a lungo termine sono chiamati "COVID lunga" (Long COVID, 2020, Yelin et al., 2020) ed è evidente che tali strascichi avranno gravi conseguenze personali e socioeconomiche. È quindi della massima importanza raccogliere e diffondere le evidenze scientifiche sulla COVID lunga.

Il SARS-CoV-2 potrebbe influenzare il cervello in modo indiretto, attraverso la *risposta immunitaria dell'ospite* all'infezione. È stato ipotizzato che i pazienti COVID-19 sperimentino una sindrome da *tempesta di citochine*, e questo potrebbe essere uno dei fattori principali nella patogenesi della malattia (Kempuraj et al., 2020, Mehta et al., 2020). Inoltre, emergono sempre più casi di neuroinfiammazione nei malati di COVID-19 (Divani et al., 2020, Muccioli et al., 2020, Pilotto et al., 2020, Tang et al., 2021). L'aumento dei livelli di citochine, sia a livello periferico che centrale, può portare non solo all'*infiammazione* e alla *disfunzione polmonare* (Kempuraj et al., 2020, Wu e Yang, 2020) ma anche allo sviluppo di malattie psichiatriche (vedi Dantzer et al., 2008, Drzyzga et al., 2006, Young et al., 2014 per le recensioni). Questo legame è già stato ipotizzato nei pazienti con COVID-19 acuta, al punto che si sono riscontrati dei livelli tendenzialmente più elevati della citochina *interleuchina (IL)-11* nei soggetti con sintomi depressivi e/o di ansia rispetto ai pazienti COVID-19 che non presentavano tali sintomi (Hu et al., 2020, Kong et al., 2020).

Come menzionato sopra, è già stata pubblicata una revisione sistematica con *meta-analisi* che esamina le conseguenze psichiatriche dopo SARS-CoV e MERS-CoV, il che fornisce preziose informazioni su questi coronavirus (Rogers et al., 2020). Inoltre, è stata eseguita una revisione sistematica che si concentra principalmente sugli effetti indiretti della pandemia di COVID-19 sulla salute mentale (Vindegaard e Benros, 2020). Nell'attuale revisione sistematica, l'obiettivo è stato quello di fornire una panoramica delle attuali prove di complicazioni psichiatriche nella COVID-19 lunga, dopo che sono cessati i sintomi primari della COVID-19 acuta. Inoltre, abbiamo mirato a identificare i fattori di rischio e i meccanismi molecolari che potrebbero dare origine a sintomi psichiatrici.

2. MATERIALI E METODI

2.1. STRATEGIA DI RICERCA E CRITERI DI SELEZIONE

Abbiamo cercato nei database PubMed ed Embase gli studi sulle conseguenze psichiatriche dopo l'infezione da SARS-CoV-2. La ricerca è stata eseguita il 4 giugno 2021 e ha incluso tutti gli articoli pertinenti pubblicati dal 1° gennaio 2020. Sono stati inclusi solo gli articoli primari pubblicati su riviste *peer-reviewed* in inglese con un risultato quantitativo relativo alla salute mentale, e il tempo trascorso dalla COVID-19 acuta doveva essere definito. Gli studi considerati come "conseguenze" sono stati quelli condotti dopo la cessazione dei sintomi acuti. Dovevano essere forniti almeno due test qPCR negativi perché lo studio potesse essere incluso. Sono stati esclusi articoli di opinione, commenti, recensioni e altri articoli senza dati originali. Le anteprime senza *peer-review* e i casi di studio non sono stati inclusi.

2.2. STRINGA DI RICERCA

Abbiamo usato un insieme combinato di parole chiave, che per PubMed erano (((((((((((("disturbo ossessivo compulsivo"[tiab])

OR (“stress post traumatico”[tiab]) O (fatica[tiab]) O (schizofrenia[tiab]) O (“disturbi neurocognitivi”[tiab]) OP-
 PURE (“disturbi dell’umore”[tiab]) O (bipolare[tiab]) O
 (depresso[tiab]) O (ansioso[tiab]) O (“Disturbi mentali”[tiab])
 O (psico[tiab]) O (mentale[tiab]) AND ((((((“sars-cov-2”[tiab]
 OR (“sars-cov2”[tiab]) OR (“Coronavirus”[Mesh]) OR (“covid-
 19”[tiab]) OR (“corona virus”[tiab]) OR (“coronavirus” [tiab])
 OR (covid [tiab]) AND (((“complicazioni” [sottotitolo]) OR
 (sequela[tiab]) OR (sequelae[tiab]) OR (“a lungo termine”[tiab])) E
 (2020:3000/12/12[pdat])) NON ((revisione[tiab]) OR (“revisio-
 ne sistematica” [tipo di pubblicazione]) OR (“Review” [Publication
 Type])) e per Embase erano: (((‘covid’:ti,ab OR ‘coronavirus’:ti,ab OR
 ‘corona virus’:ti,ab OR ‘covid-19’:ti,ab OR ‘coronavirinae’/exp OR
 ‘sars-cov2’:ti,ab OR ‘sars-cov-2’:ti,ab) AND (‘mental’:ti,ab OR ‘psy-
 ch’:ti,ab OR ‘mental disease’/exp OR ‘anxi’:ti,ab OR ‘depres’:ti,ab
 OR ‘bipolar’:ti,ab OR ‘disturbo dell’umore’:ti,ab OR ‘disturbo
 neurodegenerativo’:ti,ab OR ‘affaticamento’:ti,ab OR ‘schizo-
 frenia’:ti,ab OR ‘stress post-traumatico’:ti,ab OR ‘disturbo os-
 sessivo compulsivo’:ti,ab)) AND (‘lungo termine’:ti,ab OR ‘se-
 quelae’:ti,ab OR ‘sequela’:ti,ab OR ‘complicazione’/exp)) NON
 (‘revisione’:it OR ‘revisione’:ti,ab).

2.3. SELEZIONE DEGLI STUDI ED ESTRAZIONE DEI DATI

La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono stati eseguiti usando il software di revisione sistematica Covidence (*Veritas Health Innovation*, Australia). I riferimenti doppi sono stati rimossi elettronicamente e manualmente. Lo screening del titolo/abstract e lo screening del testo completo sono stati eseguiti indipendentemente da due revisori (CBR e TMS/GW). In caso di disaccordo sull'inclusione di un articolo a livello di screening titolo/abstract, è stato mantenuto per la fase successiva di screening. In caso di disaccordo sull'inclusione o sui motivi di esclusione, lo studio è stato trasmesso a un terzo revisore (SJ), che ha preso la decisione finale. Abbiamo incluso gli studi contenenti dati primari sui sintomi psichiatrici in pazienti adulti con prece-

dente infezione da SARS-CoV-2. Abbiamo escluso gli studi che non specificavano manifestazioni psichiatriche, ma includevano manifestazioni neuropsichiatriche come **disturbi cognitivi** e **insonnia**. Le seguenti variabili descrittive sono state estratte per ogni studio e presentate nella tabella 1: ID di riferimento e paese in cui è stata condotta la ricerca; Scopo primario dello studio; Disegno dello studio; Strumenti dello studio relativi alla **valutazione psichiatrica**; Numero di partecipanti; Numero di maschi; Età media; Tempo trascorso dalla COVID-19 acuta o dal test SARS-CoV-2 negativo; Criteri di inclusione o descrizione della popolazione; Criteri di esclusione, quando riportati; Risultati principali relativi alle conseguenze psichiatriche e altri risultati rilevanti.

Tabella 1. Studi che riportano conseguenze psichiatriche e neuropsichiatriche dopo l'infezione da SARS-CoV-2.

Riferimento (impostazione)	Scopo primario dello studio	Disegno dello studio	Strumenti dello studio	Numero di partecipanti	Maschi (%)	Età media	Tempo dopo la COVID-19 acuta	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Risultati principali
Al-Aly et al., 2021 (USA)	Identificare le sequele incidenti a 6 mesi nei pazienti COVID-19 che sono sopravvissuti > 30 giorni	Studio di coorte con controlli	Diagnosi ICD-10	98,661	64,593 (87.96)	59	30 giorni - 6 mesi	Pazienti con COVID-19 che sono sopravvissuti almeno 30 giorni dopo la diagnosi	Non riportato	I pazienti non ospedalizzati hanno mostrato una maggiore incidenza di disturbi neurocognitivi (HR 3,2), disturbi del sonno (HR 14,5), ansia (HR 5,4), disturbi legati a traumi e stress (HR 8,9). Inoltre, i pazienti hanno mostrato un carico eccessivo di malessere e fatica (HR 12,6). La gravità delle conseguenze era correlata alla gravità della COVID-19 acuta
Albu et al., 2021 (Spagna)	Caratterizzare le conseguenze post COVID-19 in pazienti in un programma di riabilitazione ambulatoriale	Studio di coorte	MFIS, PSQI, WHOQOL-BREF	30 (16 postICU, 14 non-ICU)	19 (63%)	54	>3 mesi	Pazienti adulti COVID-19 confermati dalla PCR che soffrono di conseguenze	precedenti condizioni neurologiche, psichiatriche o mediche gravi	Il motivo principale per il rinvio alla riabilitazione era la fatica (87%), la dispnea (67%) e il deterioramento cognitivo (47%)
Alemanno et al., 2021 (Italia)	Esaminare l'impatto della COVID-19 sulle funzioni cognitive	Studio di coorte	MMSE, MoCA, HAM-D, FIM	56	N/A	N/A	1 mese dopo la dimissione e 2 test PCR negativi	I pazienti COVID-19 sono stati dimessi dalla riabilitazione COVID-19	Disfunzione cognitiva, uso di farmaci psicotropi, encefalite da COVID-19	>55% dei pazienti aveva deficit cognitivi al follow up. Ciò era correlato alla gravità della malattia ma era migliorato rispetto ai risultati dell'ammissione. > 18% aveva una depressione lieve/moderata al follow up. Ciò era correlato alla gravità della malattia e non era migliorato rispetto al momento dell'ammissione. Il 43% ha mostrato segni di PTSD
Augustin et al., 2021 (Germania)	Esaminare la sindrome post-COVID in pazienti COVID-19 dopo un decorso acuto lieve della malattia COVID-19	Studio di coorte	Questionario sistematico a 10 voci	353	151 (43%)	43	4 e 7 mesi	Adulti non ospedalizzati, sopravvissuti alla COVID-19	Non riportato	Il 14% ha riferito di essere affaticato al follow-up di 7 mesi. Il sesso femminile era un fattore di rischio

Bellan et al., 2021 (Italia)	Valutare la funzione polmonare, la funzione di esercizio e le conseguenze psicologiche nei pazienti COVID-19	Studio di coorte	IES-R (autovalutazione)	238	142 (59.7%)	61	3-4 mesi dopo la dimissione	Età >=18 anni, dimesso dall'ospedale dopo il ricovero per COVID-19	Non riportato	Il 42,8% dei pazienti ha mostrato sintomi di PTS. Il sesso maschile era un fattore di rischio per il PTS da moderato a grave
Boari et al., 2021 (Italia)	Valutare le conseguenze a breve termine di COVID-19	Studio prospettico di coorte di follow-up	Un questionario strutturato per la fatica, l'insonnia e l'ansia	94	Non riportato	Non riportato	4 mesi	Sopravvissuti COVID-19 con opacità polmonari interstiziali bilaterali e ARDS	Non riportato	All follow up il 52% ha riportato fatica, il 31% insonnia e il 21% ansia.
Chen et al., 2020 (Cina)	Sondare la qualità della vita correlata alla salute tra i pazienti COVID-19 1 mese dopo la dimissione rispetto alla popolazione cinese generale	Studio di coorte	La versione cinese dell'IQOLA SF-36	361	186 (51.5%)	47.2	1 mese dopo la dimissione	Casi: Pazienti COVID-19 dimessi da 1 dei 12 ospedali della città di Wenzhou. Controlli: Un campione casuale di adulti cinesi	Non riportato	La gravità del decorso della COVID-19 era associata negativamente al funzionamento fisico, alla salute generale, alla limitazione del ruolo a causa di problemi emotivi e alla salute mentale (p < 0,05). Inoltre, è stata trovata un'associazione negativa tra la funzione polmonare e la salute mentale e il sesso femminile è stato associato a una minore salute mentale nei pazienti
Chevinsky et al., 2021 (USA)	Esaminare i disturbi post-COVID 1-4 mesi dopo la diagnosi di COVID	Caso-controllo	ICD-10	74.446 casi	31,521 (42%)	Non riportato	31-120 giorni	Precedenti in ambulatorio con COVID-19	Non riportato	Le condizioni post-COVID erano predominanti 31-60 giorni dopo l'infezione. I pazienti avevano più probabilità di sperimentare ansia e affaticamento rispetto ai controlli fino a 60 giorni dopo l'infezione. Anche la depressione aumentava nei casi rispetto ai controlli, ma è migliorata dopo 30 giorni
D'Crui et al., 2021 (Regno Unito)	Studiare le conseguenze della COVID-19 grave	Studio di coorte	TSG, GAD-7, PHQ9	119	74 (62%)	59	61 giorni dopo la dimissione	Sopravvissuti adulti dimessi dall'ospedale COVID-19 che frequentano un servizio post-dimissione	COVID lieve o moderata	Il 68% ha riportato stanchezza, il 57% disturbi del sonno, il 25% PTSD, il 22% ansia, il 18% depressione
Daher et al., 2020 (Germania)	Studiare i disturbi polmonari e psicologici nei pazienti con COVID-19 sei settimane dopo la dimissione dall'ospedale	Studio di coorte	PHQ9, GAD-7, EQ-5D-5L	33	0.66	64 +/-3	6 settimane dopo la dimissione	Pazienti COVID-19 ricoverati nel reparto di isolamento. Solo i pazienti sintomatici con malattia grave che necessitano di ricovero	Pazienti con ARDS che necessitavano di ventilazione meccanica in ICU	All follow up il 33% aveva dispnea, il 45% soffriva di stanchezza. I pazienti soffrivano di una ridotta QoL. Nessun indicatore di depressione o ansia
Darley et al., 2021 (Australia)	Caratterizzare gli effetti della COVID-19 durante il primo anno dopo la diagnosi	Studio prospettico di coorte	Batteria di test cognitivi CogState; DMI-10	78	51 (65%)	47	69 giorni	Sopravvissuti COVID-19 adulti ospedalizzati o non ospedalizzati.	Non riportato	Il 22% soffriva di stanchezza, il 10% mostrava un deterioramento cognitivo lieve/moderato e il 21% aveva la depressione al follow up. I sintomi al follow up erano più frequenti dopo una malattia grave
Daugherty et al., 2021 (USA)	Valutare le conseguenze dopo la COVID-19	Studio retrospettivo di coorte	ICD-10	266,586	126,980 (47.6%)	42	21-120 giorni	Sopravvissuti ai COVID-19 di 18-65 anni o comparatori abbinati	Solo test anticorpale positivo	I sopravvissuti al COVID-19 hanno mostrato un aumento del rischio di deficit di memoria, ansia, depressione, PTSD e affaticamento rispetto ai gruppi di confronto abbinati
de Graaf et al., 2021 (Paesi Bassi)	Valutare la funzione cardiopolmonare e la compromissione psicologica dopo l'ospedalizzazione per COVID-19	Studio di coorte	GAD-7, PHQ-9, PCL-5, CFQ-25, IQ-CODE-N	81	51 (63%)	60.8	6 settimane dopo la dimissione	Pazienti adulti dimessi dall'ospedale dopo COVID-19	Non riportato	Il 5% ha mostrato sintomi di ansia, il 17% depressione, il 10% PTSS e il 27% fallimenti cognitivi. Non sono state trovate differenze tra il ricovero in terapia intensiva e non. Punteggi PCFS più alti erano associati alla depressione

De Lorenzo et al., 2020 (Italia)	Studiare se la COVID-19 lascia dietro di sé una disfunzione residua e identificare i pazienti che potrebbero beneficiare del monitoraggio post-dimissione.	Studio di coorte	Interviste cliniche non strutturate + questionari auto-riferiti IES-R, STAI-Y, WHIIRS, WHOQOL-BREF, MoCA	185	123 (66.5%)	57	20-29 giorni dalla dimissione dall'ospedale	Tutti i pazienti adulti sintomatici COVID-19 ammessi all'ospedale universitario San Raffaele.	Pazienti ricoverati per motivi diversi dalla COVID-19 che successivamente sono risultati positivi al SARS-CoV-2 negli esami di routine.	Il 25,4% dei pazienti aveva un deterioramento cognitivo di nuova insorgenza. Il PTSD è stato osservato nel 22,2% dei pazienti. Il PTSD era indipendentemente predetto dal sesso femminile e dall'ospedalizzazione, quest'ultima era protettiva. Una storia psichiatrica precedente aumentava il rischio di sviluppare PTSD. Il BMI non era un fattore predittivo per il PTSD. Il deterioramento cognitivo è stato trovato nel 25% dei pazienti che non avevano una storia di disturbo cognitivo. L'ansia è stata riportata nel 30% dei pazienti e l'insonnia nel 28%.
Frontera et al., 2021 (USA)	Valutare gli esiti a lungo termine dei pazienti ricoverati con COVID-19 con e senza complicazioni neurologiche	Studio prospettico di coorte	MoCA, Neuro-QoL	395	128 (65%)	68	6 mesi	Adulti, ricoverati in ospedale sopravvissuti alla COVID-19	Ambulatori	Il 47% soffriva di ansia, il 29% di depressione, il 35% di fatica e il 43% di disturbi del sonno al follow up. Non sono state trovate differenze significative tra i pazienti neurologici COVID-19 e quelli non neurologici
Gautam et al., 2021 (Regno Unito)	Studiare le conseguenze nei sopravvissuti alla COVID-19 da gravi a critici 4-7 mesi dopo la malattia	Serie di casi	EQ-5D-5L, MoCA	200	125 (62.5%)	57	4-7 mesi	Pazienti COVID-19 adulti con almeno 3 giorni di ricovero in ospedale	Pazienti con malattia da lieve a moderata	Il 53% ha riportato fatica al follow-up, il 13% difficoltà cognitive, il 15% disturbi del sonno. La CRP non era più elevata al follow-up
Gennaro et al., 2021 (Italia)	Esaminare le conseguenze psichiatriche e cognitive dopo l'infezione da SARS-CoV-2	Studio di coorte	IES-R, PCL-5, ZSDS, BDI-13, STAI-Y, WHIIRS, OCI	226	149 (66%)	58	90 giorni dopo la dimissione	COVID-19 polmonite	Pazienti < 18 anni	Il 9% soffriva di MDD, il 9% di ansia e il 3% di insonnia al follow up dopo 3 mesi. La durata dell'ospedalizzazione era inversamente correlata a ZSDS, OCI e WHIIRS. I sintomi del PTSD, l'ansia e l'insonnia sono diminuite da 1 a 3 mesi di follow-up. Il sesso femminile e la precedente storia psichiatrica erano un fattore predittivo di depressione al follow-up dopo 3 mesi. Il 65% ha mostrato un funzionamento neurocognitivo compromesso. Il sesso, le precedenti diagnosi psichiatriche e la durata del ricovero non erano predittori. L'infiammazione sistemica all'ammissione in ospedale e al follow-up ha predetto la gravità della psicopatologia depressiva al follow up di 3 mesi. L'infiammazione sistemica all'ammissione in ospedale ha anche predetto le prestazioni neurocognitive
Gonzalez et al., 2021 (Spagna)	Studiare le conseguenze polmonari a lungo termine nei casi critici sopravvissuti alla COVID-19	Studio di coorte	SF-12, HADS	62	46 (74%)	60	3 mesi dopo la dimissione dall'ospedale	Adulti precedentemente ricoverati in terapia intensiva e affetti da ARDS sopravvissuti alla COVID-19	Disabilità mentale e cure palliative	Il 15% ha mostrato sintomi di depressione, il 22% sintomi di ansia
Graham et al., 2021 (USA)	Catalogare le manifestazioni neurologiche nei COVID-19 lunghi non ospedalizzati	Studio di coorte	PROMIS	100	30%	43	4-6 mesi	Sopravvissuti alla COVID-19 con sintomi neurologici che durano > 6 settimane	Ricovero per polmonite o ipossiemia	L'85% ha sofferto di stanchezza, il 33% di insonnia

Halpin et al., 2021 (Regno Unito)	Studiare i sintomi post-dimissione e le necessità di riabilitazione nei sopravvissuti al COVID-19	Studio di coorte	Uno strumento di screening telefonico per la riabilitazione COVID-19 + EQ-5D-5L	100	54 (54%)	Pazienti del reparto 70,5, pazienti dell'ICU 58,5	4-8 settimane dopo la dimissione dall'ospedale	Pazienti adulti COVID-19 di Leeds	Grave demenza, dettagli di contatto mancanti	La fatica era presente nel 64% dei pazienti ed era più pronunciata nel gruppo di terapia intensiva. Il PTSD è stato riscontrato nel 31% ed era più pronunciato nel gruppo di terapia intensiva. I problemi di concentrazione sono stati trovati nel 22% ed erano più pronunciati nel gruppo di terapia intensiva. I deficit di memoria a breve termine sono stati trovati nel 18%. Un peggioramento dell'ansia/depressione è stato riscontrato nel 23% ed è stato più pronunciato nel gruppo ICU.
Horn et al., 2020 (Francia)	Valutare la prevalenza e i fattori predittivi del PTSD nei pazienti dimessi da COVID-19	Studio di coorte	IES-6 (auto-valutazione); PCL-5	138	101 (56.1%)	53	7 settimane dopo l'inizio dei sintomi	Pazienti adulti COVID-19 del Centro Ospedaliero Universitario di Lille	Problemi di comunicazione che influenzano la capacità di rispondere ai questionari	Il 6,5% dei pazienti aveva PTSD al follow up. Un disturbo psichiatrico preesistente, un alto punteggio IES-6 e la permanenza in terapia intensiva erano associati a punteggi PCL-5 più alti
Huang et al., 2021a (Cina)	Descrivere le conseguenze a lungo termine della COVID-19 e i fattori di rischio associati in pazienti precedentemente ospedalizzati	Studio di coorte	EQ-5D-5L + questionario sui sintomi auto-riferiti	1733	897 (52%)	57	175-199 giorni	COVID-19 pazienti dimessi dall'ospedale Jin Yin-tan gennaio-maggio 2020	Disturbi psicotici, demenza, riammissione in ospedale, ictus o simili, vivere fuori da Wuhan o in case di cura	Affaticamento o debolezza muscolare sono stati riscontrati nel 63% dei pazienti e difficoltà di sonno nel 26%. Ansia o depressione nel 23%. L'ansia/depressione era più alta nei pazienti che si stavano riprendendo da una COVID-19 grave
Huang et al., 2021b (Cina)	Analizzare il carico dei sintomi somatici e la qualità del sonno nel tempo nei sopravvissuti al COVID-19	Studio di coorte	PSQI	74	44 (60%)	52	1 mese	Sopravvissuti COVID-19 adulti	Cartelle mediche incomplete	La fatica era migliorata al follow-up, ma i disturbi del sonno erano ancora presenti. La gravità della COVID-19 acuta era un predittore di conseguenze
Iqbal et al., 2021 (Pakistan)	Valutare la prevalenza e le caratteristiche delle sequele di COVID 19	Studio trasversale	Questionario autoprogettato	158	71 (45%)	40	20-90 giorni dal recupero	Pazienti adulti recuperati da COVID-19	Storia psichiatrica	L'83% soffreva di fatica, il 56% di disturbi del sonno, il 53% di ansia, il 42% di depressione. La fatica e i disturbi del sonno erano correlati negativamente con il tempo trascorso dal recupero. La depressione e l'ansia non hanno
Liang et al., 2020 (Cina)	Valutare le conseguenze di COVID-19 3 mesi dopo la dimissione dall'ospedale	Studio di coorte	Intervista clinica	76	21 (28%)	41	3 mesi	Sopravvissuti COVID-19 adulti	Storia di resezione polmonare, malattia neurologica o psichiatrica	Il 60% al follow-up ha dichiarato fatica. I livelli acuti di troponina-I nel siero erano correlati alla fatica al follow-up
Lorenzo et al., 2021 (Italia)	Valutare lo stato clinico dei sopravvissuti alla COVID-19 3 mesi dopo la dimissione dall'ospedale	Studio prospettico di coorte	EQ5D, EuroQol	251	179 (71%)	62	80-101 giorni	Pazienti COVID-19 ospedalizzati valutati 1 e 3 mesi dopo la dimissione dall'ospedale	Non riportato	L'ansia e l'insonnia erano presenti nel 25% dei pazienti, il PTSD nel 22%. Non è stata trovata nessuna differenza tra il mese 1 e il mese 3 in ansia o PTSD. L'insonnia è diminuita al mese 3. L'attuale disturbo psichiatrico così come l'ansia, l'insonnia e il PTSD al mese 1 hanno predetto il PTSD al mese 3.
Lu et al., 2020 (Cina)	Analizzare i cambiamenti micro-strutturali nel sistema nervoso centrale dopo l'infezione da SARS-CoV-2	Studio di coorte	Questionario auto-risportato	60	34 (56.7%)	44.1	Il follow up è stato eseguito 3 mesi dopo la dimissione dall'ospedale	Precedente ricovero con COVID-19 al Fuyang No.2 People's Hospital	Non riportato	La perdita di memoria era presente nel 13,3% dei pazienti durante la fase acuta della malattia. Al follow up, ciò ha riguardato il 28,3% dei pazienti. Il 41,7% ha riportato cambiamenti di umore durante la fase acuta della malattia, mentre questo era presente nel 16,7% al follow up. Il 15% ha riportato mialgia in fase acuta e il 25% al follow up. I pazienti hanno anche mostrato un GMV bilaterale più elevato nell'ippocampo. GMV era negativamente correlato con LDH. Il MD globale di WM è risultato correlato alla perdita di memoria

Matalon et al., 2021 (Israele)	Analizzare l'ansia, la depressione e lo stress nei pazienti COVID-19 1 mese dopo il ricovero	Studio prospettico di coorte	PROMIS	64	35 (55%)	47	1 mese	Sopravvissuti COVID-19 adulti ospedalizzati	Barriere cognitive o linguistiche	I sintomi depressivi e di ansia sono diminuiti dalla malattia acuta al follow up, ma ciò prevedeva il PTSD
Martinioli et al., 2021 (Italia)	Studiare i danni neurologici e cognitivi 4 mesi dopo la COVID-19	Studio di coorte	MMSE	120	30 (25%)	48	4 mesi	Operatori sanitari con COVID-19	Non riportato	Non è stato riscontrato alcun deterioramento cognitivo. Ansia, stress e depressione erano più alti che nel gruppo di controllo
Mazza et al., 2020 (Italia)	Studiare l'impatto psicopatologico della COVID-19 nei sopravvissuti al follow-up di 1 mese	Studio di coorte	Intervista clinica non strutturata + IES-R, PCL-5, ZSDS, BDI-13, STAIY, MOS-SS, WHIIRS e OCI	402	264 (65.7%)	57.8	31 giorni dopo la dimissione o 28 giorni dopo la visita all'ED	Pazienti sopravvissuti alla COVID-19 che erano stati ricoverati o valutati presso l'ED dell'Ospedale San Raffaele di Milano.	Pazienti sotto i 18 anni	Diagnosi: 28% con PTSD, 31% con depressione, 42% con ansia, 20% con sintomi OCD e 40% con insonnia. Nel complesso, il 56% ha presentato un certo livello di patologia in almeno una dimensione clinica. Le donne avevano marcatori infiammatori più bassi al basale, ma soffrivano di più sia per l'ansia che per la depressione. I pazienti con una precedente diagnosi psichiatrica hanno mostrato maggiori punteggi nella maggior parte delle misure psicopatologiche, con un'infiammazione simile al basale. Il SII al basale era positivamente associato con la depressione e l'ansia al follow up. Non sono state riportate informazioni sui livelli di follow-up dei marcatori infiammatori.
Mazza et al., 2021 (Italia)	Studiare l'impatto psicopatologico e neurocognitivo di COVID-19 nei sopravvissuti 3 mesi dopo il recupero clinico	Studio prospettico di coorte	Intervista clinica non strutturata; IES-R, PCL-5; ZSDS; BDI-13; STAIY; WHIIRS; OCI	226	149 (66%)	59	3 mesi	Sopravvissuti alla COVID-19 ospedalizzati o non ospedalizzati	Pazienti < 18 anni	Sintomatologia depressiva persistente ma non PTSD, ansia e insonnia al follow up. Il sesso, la precedente storia psichiatrica e la presenza di depressione un mese dopo hanno influenzato la sintomatologia depressiva tre mesi dopo. Independentemente dalla gravità fisica clinica, il 78% del campione ha mostrato una cognizione compromessa. La SSI al basale ha predetto la sintomatologia depressiva e il deterioramento cognitivo al follow up
McLoughlin et al., 2020 (Regno Unito)	Studiare i risultati funzionali e cognitivi nei pazienti con delirio da COVID-19	Studio di coorte	TICS-m, NEADL	71	51 (72%)	61	Il follow up è stato eseguito 4 settimane dopo la valutazione del delirio	Pazienti adulti positivi al SARS-COV2 dell'University College Hospital di Londra.	Pazienti dimessi o malati prima della valutazione	Danni funzionali ma non cognitivi riscontrati al follow up.
Méndez et al., 2021 (Spagna)	Valutare la funzione neurocognitiva, i sintomi psichiatrici e la QoL nei sopravvissuti alla COVID-19 2 mesi dopo la dimissione dall'ospedale	Studio trasversale	QoL-SF-12, VLT4, VLT-D, ANT, Digit Span backwards substest., GAD-7, PHQ-2, DTS	179	102 (58.7%)	57	2 mesi dopo la dimissione	Pazienti adulti COVID-19 dimessi da un ospedale di Valencia	Età > 84, non parlanti spagnolo, residenti in case di cura, demenza preesistente, abuso di sostanze, precedente disturbo psichiatrico grave	Il 58,7% dei pazienti soffriva di un deterioramento neurocognitivo moderato e il 18,4% di un deterioramento neurocognitivo grave. L'ansia è stata trovata nel 29,6% dei pazienti, la depressione nel 26,8% e il PTSD nel 25,1%. I sintomi legati allo stress sono stati associati al deterioramento neurocognitivo.
Miskowiak et al., 2021 (Danimarca)	Studiare la frequenza, il modello e la gravità dei disturbi cognitivi 3-4 mesi dopo COVID-19	Studio di coorte	SCIPD; TMT; CFQ	29	17 (59%)	56	3-4 mesi	Sopravvissuti al COVID-19 ospedalizzati	Barriere linguistiche; comorbidità neurologica preesistente	Il 59,65% dei pazienti soffriva di deterioramenti cognitivi clinicamente significativi. Questo era associato con i livelli di d-dimero durante la malattia acuta e la disfunzione polmonare residua che indicava un'associazione con la gravità della funzione polmonare e potenzialmente limitata consegna di ossigeno cerebrale

Monti et al., 2021 (Italia)	Valutare la QoL dei sopravvissuti all'ARDS con ventilazione invasiva COVID-19	Studio di coorte	EQ-5D-3L, HADS,	39	35 (90%)	56	61 giorni dopo la dimissione dall'ICU	Pazienti adulti precedentemente ricoverati in terapia intensiva COVID-19 ARDS	Non riportato	1 paziente (2,6%) ha sperimentato un declino cognitivo. Il 21% ha riportato ansia o depressione moderata
Morin et al., 2021 (Francia)	Descrivere le conseguenze della COVID-19 4 mesi dopo il ricovero	Studio di coorte prospettico non controllato	Q3PC	478	201 (42%)	61	4 mesi	Adulti sopravvissuti alla COVID-19 precedentemente ospedalizzati	Cancro allo stadio finale; demenza; COVID-19 nosocomiale	Il 31% ha sperimentato fatica al follow up, il 21% sintomi cognitivi, il 18% depressione, il 23% ansia e il 7% PTSD
Negrini et al., 2021 (Italia)	Esaminare se la COVID-19 potrebbe provocare deficit cognitivi a lungo termine	Serie di casi	MMSE, STAI, BDI	9	6 (66.7%)	60	>= 30 giorni	Pazienti precedentemente ricoverati in un ospedale di riabilitazione con sindrome da distress respiratorio acuto a causa della COVID-19.	Deficit cognitivi prima del ricovero. Ictus durante la fase acuta della COVID-19.	Un decadimento cognitivo generale è stato osservato in 3 pazienti, con un declino specifico dell'attenzione, della memoria, del linguaggio e delle abilità pratiche. Il malfunzionamento cognitivo era correlato alla durata del soggiorno in terapia intensiva. 6 pazienti hanno mostrato sintomi di ansia, 2 dei quali avevano anche lievi sintomi depressivi
Noviello et al., 2021 (Italia)	Valutare la frequenza e il rischio di sintomi gastrointestinali e somatoformi 5 mesi dopo COVID-19 rispetto a una coorte di controllo	Studio di coorte controllato	SAGIS	164 casi; 183 controlli	98 (39.8%)	44	5 mesi	Sopravvissuti COVID-19 adulti	Precedenti comorbidità gastrointestinali	La fatica era significativamente più frequente nei sopravvissuti al COVID-19 rispetto ai controlli (32% vs 14%), mentre nessuna differenza tra i gruppi è stata trovata per i disturbi del sonno, la depressione o l'ansia.
Ortelli et al., 2021 (Italia)	Fornire un profilo completo della fatica nei sopravvissuti alla COVID-19 rispetto ai controlli sani	Studio caso-controllo	FRS, FSS, BDI, MoCA, VT, SIT, NT, AES	Casi: 12; controlli: 12	Casi: 83%; controlli: 67%	Casi: 67; controlli 64	12 settimane dopo l'inizio della malattia	Sopravvissuti alla COVID-19 ricoverati con punteggio FRS >= 6	disturbo neurologico pre-COVID-19, condizioni psichiatriche, endocrine, metaboliche o cardiopolmonari	AES e BDI erano più alti nei pazienti che nei controlli. I punteggi AES erano correlati ai punteggi BDI. La cognizione era più scarsa nei casi rispetto ai controlli, ma era solo leggermente peggiore rispetto alla popolazione generale. I casi hanno mostrato uno stato iperinfiammatorio con aumento dei livelli sierici di CRP e IL-6 durante la fase acuta
Petersen et al., 2020 (Isole Faroe)	Descrivere i sintomi della COVID acuta e lunga in pazienti principalmente non ospedalizzati delle isole Faroe	Studio di coorte	Intervista telefonica	179 (8 ricoverati)	82 (46%)	40	125 giorni	Precedentemente Pazienti COVID-19	Non riportato	All'ultimo follow up il 47% era asintomatico rispetto al 4% durante la fase acuta. La fatica era il dato prevalente al follow up; il 29% soffriva di fatica al follow up rispetto al 74% nella fase acuta. L'affaticamento è migliorato da grave nella fase acuta a lieve/moderata al follow up.
Poyraz et al., 2021 (Turchia)	Analizzare la sintomatologia psichiatrica nei pazienti guariti dalla COVID-19	Studio trasversale	IES-R, HADS, PSQI, MINI Suicidality Scale	284	140 (50.2%)	39.7	media 50 giorni	Sopravvissuti alla Covid-19 in un ospedale di Istanbul	Non riportato	Il 34,5% ha mostrato PTSD, ansia e/o depressione. Il PTSD era il più comune. I predittori del PTSD erano il sesso femminile, eventi traumatici passati, sintomi prolungati e stigmatizzazione.
Qui et al., 2021 (Cina)	Determinare la QoL relativa alla salute dei pazienti COVID-19 dopo la dimissione	Studio di coorte	Sondaggio elettronico	540	270 (50%)	48	3 mesi dopo la dimissione	Pazienti COVID-19 precedentemente ospedalizzati	Altre infezioni virali diverse dal SARS-CoV-2, gravidanza	Il 29% ha sofferto di fatica al follow-up
Romero-Duarte et al., 2021 (Spagna)	Quantificare le conseguenze COVID-19 6 mesi dopo la dimissione	Studio retrospettivo di coorte	Interviste cliniche strutturate	789	425 (54%)	63	6 mesi	Sopravvissuti alla COVID-19 precedentemente ospedalizzati	Pazienti COVID-19 non ospedalizzati	Il 22% ha sofferto di fatica, il 4% di depressione, il 7% di ansia e il 5% di disturbi del sonno al follow up. Le donne erano più a rischio di sviluppare fatica, depressione e ansia post-COVID

Sami et al., 2020 (Iran)	Analizzare l'incidenza dei disturbi psicologici nei sopravvissuti alla COVID-19 precedentemente ospedalizzati	Studio di coorte	PHQ-9, DASS-21	490	299 (61%)	57	4 settimane dopo la dimissione	Pazienti COVID-19 precedentemente ospedalizzati	Non riportato	Il 10-13% soffriva di stanchezza e l'8% di disturbi del sonno al follow up. Questi fattori erano entrambi indipendenti dalla gravità della COVID-19 in fase acuta
Shang et al., 2021 (Cina)	Capire le conseguenze della COVID-19	Studio di coorte	Questionario	796	404 (51%)	62	6 mesi	Sopravvissuti alla COVID-19	Non riportato	La fatica è stata trovata nel 25%, i disturbi del sonno nel 23% e l'ipomania nel 15%. Le donne avevano più probabilità di soffrire di stanchezza e di disturbi del sonno. La criticità della malattia era un fattore di rischio per l'ipomania
Sudre et al., 2021 (Regno Unito/USA/Svezia)	Analizzare la prevalenza e i fattori di rischio e la COVID lunga	Studio di coorte controllato prospettico	App questionario	4182	29%	42	>28 giorni	Sopravvissuti adulti COVID-19 con BMI 15-55	Individui che utilizzano l'app che già si sentono poco bene; utenti dell'app senza alcun sintomo per tutto il periodo dello studio	Il 13% ha riferito sintomi che durano > 28 giorni. Il long-COVID era caratterizzato da stanchezza, mal di testa e anosmia ed era associato alla gravità della malattia acuta
Sun et al., 2021 (Cina)	Valutare la gravità e la prognosi di COVID-19	Studio retrospettivo di coorte	Questionario elettronico standardizzato	932	375 (40%)	58	3 mesi	Sopravvissuti alla COVID-19 precedentemente ospedalizzati	Demenza e problemi di comunicazione; mancanza di un'anamnesi affidabile	La durata mediana della fatica era di 14 giorni nei pazienti con malattia lieve e di 32 giorni nei casi gravi. Al follow up il 2% soffriva di stanchezza
Sykes et al., 2021 (Regno Unito)	Riferire il carico di sintomi a lungo termine dei pazienti ospedalizzati per COVID-19	Studio di coorte	EQ-5D-5L; intervista clinica	134	88 (66%)	60	46-167 giorni	Sopravvissuti alla COVID-19 dimessi	Sintomi lievi e radiografia del torace normale all'ammissione	Le femmine riferivano più ansia e fatica. Dopo 100 giorni di follow up il 43% soffriva ancora di ansia, il 33% di stanchezza estrema, il 35% di disturbi del sonno, il 31% di problemi di memoria. Questi sintomi erano migliorati rispetto ai precedenti momenti di follow up.
Tanrıverdi et al., 2021 (Turchia)	Studiare le conseguenze extrapolmonari della COVID-19 in pazienti con malattia lieve-moderata	Studio trasversale	HADS, PSQI	48	22 (47%)	39	>12 settimane	Sopravvissuti adulti alla COVID-19 lieve-moderata	Gravi menomazioni COVID-19, neurologiche, cognitive o ortopediche	Dei pazienti con conseguenze della COVID-19, il 33% soffriva di ansia, il 29% di depressione e il 50% di disturbi del sonno
Taquet et al., 2021a (USA)	Analizzare le conseguenze negative per la salute mentale della COVID-19 utilizzando i dati del TriNetX Analytics Network	Studio di coorte	ICD-10	57,476 rispetto a diversi gruppi di controllo abbinati	27,525 (45.1%)	49.3	14-90 giorni dopo un test positivo per il SARS-CoV-2	Soggetti del TriNetX Analytics Network che erano precedentemente risultati positivi alla COVID-19. Occorrenza di una prima diagnosi psichiatrica 14-90 giorni dopo un test SARS-CoV-2 positivo.	Non riportato	Una diagnosi di COVID-19 era associata a un'aumentata incidenza di una prima diagnosi psichiatrica nei successivi 14-90 giorni. L'HR era più alto per i disturbi d'ansia, l'insonnia e la demenza.
Taquet et al., 2021b (USA)	Fornire i tassi di incidenza delle diagnosi neurologiche e psichiatriche 6 mesi dopo la COVID-19	Studio retrospettivo di coorte	ICD-10	236.379 rispetto a diversi gruppi di confronto	104,015 (44% ⁹)	46	6 mesi	Soggetti del TriNetX Analytics Network che erano precedentemente risultati positivi alla COVID-19	Non riportato	Al 14% è stato diagnosticato un disturbo dell'umore nei primi 6 mesi dopo la COVID-19, al 17% l'ansia, all'1,4% la psicosi, al 5% l'insonnia. L'ansia e l'insonnia erano più elevate nei sopravvissuti precedentemente ospedalizzati. Queste diagnosi erano tutte più frequenti che nei gruppi di controllo. Gli HR per i disturbi d'ansia e dell'umore erano ancora elevati ma in diminuzione rispetto a 3 mesi dopo. I disturbi dell'umore e dell'ansia avevano una relazione più debole con la gravità della COVID-19 e potrebbero indicare manifestazioni indirette della malattia

Tenforde et al., 2020 (USA)	Valutare la durata dei sintomi e i fattori di rischio della malattia COVID-19 più lieve	Studio di coorte	Intervista telefonica	270	130 (48%)	43	2-3 settimane	Pazienti adulti ambulatoriali con un passato di COVID-19	COVID-19 asintomatico	Il 35% ha riportato fatica al follow up, rispetto al 70% nella fase acuta. L'età più avanzata e le condizioni mediche croniche erano associate alle conseguenze. Non c'era nessuna associazione tra etnia e conseguenza
Tomasoni et al., 2021 (Italia)	Studiare la prevalenza e i possibili predittori di ansia e depressione dopo la guarigione da COVID-19	Studio trasversale	HADS; MMSE	105	77 (73%)	55	1-3 mesi	Pazienti COVID-19 dimessi da un ospedale di Milano	Non riportato	Il 29% dei pazienti ha mostrato sintomi di ansia, mentre la depressione è stata trovata per l'11%. Questi sintomi non sono stati predetti da parametri clinici o dalla gravità della malattia, ma i pazienti con ansia/depressione hanno riportato un maggior grado di persistenza dei sintomi fisici tra cui l'astenia
Townsend et al., 2020 (Irlanda)	Valutare i pazienti in convalescenza da COVID-19 per i sintomi di grave affaticamento, indipendentemente dalla gravità della malattia iniziale	Studio di coorte	CFQ-11	128	59 (54%)	50	56-84 giorni	Sopravvissuti alla COVID-19	Non riportato	Il 52% ha riportato fatica persistente al follow up (tempo mediano 10 settimane). Non è stata trovata alcuna associazione tra la gravità della COVID-19 e la fatica post-COVID. Nemmeno i marcatori di infiammazione o di proliferazione cellulare sono stati correlati con la fatica post-COVID. Il sesso femminile e la diagnosi preesistente di depressione/ansia erano fattori di rischio di affaticamento
Townsend et al., 2021 (Irlanda)	Valutare se la funzione endoteliale è associata alla fatica post-COVID	Studio caso-controllo	CFQ-11, GAD-7	20 + 20	10	45	Il tempo medio di follow-up è stato di 166,5 giorni	Adulti sopravvissuti alla COVID-19	Farmaci che influenzano la frequenza cardiaca o la pressione sanguigna	Nessuna differenza patologica tra pazienti affaticati e non affaticati sui test autonomici o sul monitoraggio della pressione sanguigna in 24 ore. La fatica era fortemente associata ad un aumento dell'ansia (p <0,001), senza che nessun paziente avesse una diagnosi preesistente di ansia
Van den Borst et al., 2020 (Paesi Bassi)	Valutare l'ansia, la depressione, i deficit cognitivi, il PTSD e la fatica, in pazienti 3 mesi dopo il recupero da COVID-19	Studio di coorte	HADS; CFQ; PTSS; IES-R; SF-36; TICS; PCL-5	124	74 (60%)	59	3 mesi	Pazienti COVID-19 dimessi dal centro medico universitario Radboud o pazienti non ricoverati con malattia lieve inviati dal medico di famiglia	Non riportato	Punteggi anormali di HADS-ansia, HADS-depressione, TICS, CFQ, PCL-5 e IES sono stati osservati rispettivamente nel 10%, 12%, 15%, 17%, 7% e 10% dei pazienti. La fatica (estratta dal SF-36) è stata descritta nel 69% dei pazienti
Venturelli et al., 2021 (Italia)	Affrontare i principali problemi clinici dei sopravvissuti e definire le priorità di salute pubblica, sulla scia di possibili recrudescenze epidemiche, attraverso la valutazione dei sopravvissuti alla COVID-19	Studio di coorte	IES-R, HADS, RSA, MoCA	767	50	63	81 giorni dopo la dimissione (mediana)	Pazienti ricoverati con condizioni possibilmente legate a una precedente infezione da SARS-CoV2	Donne incinte asintomatiche ammesse per il parto e pazienti asintomatici ammessi per procedure pianificate per altre condizioni	L'11% soffreva di ansia, il 5% di depressione e < 1% di deficit cognitivi al follow up
Wang et al., 2020c (Cina)	Valutare l'impatto a lungo termine della Covid-19 in gravidanza sullo stato psicologico della madre e sullo sviluppo del bambino	Studio di coorte	PCL-C, EPDS, ASQ-3, ASQ-SE-2. Questo sondaggio è stato eseguito 3 mesi dopo il parto o l'aborto	72 casi (57 di parto e 15 di aborto)	0	31	> 3 mesi	Donne incinte con COVID-19 confermato. L'insorgenza della COVID-19 è avvenuta nel periodo della gravidanza.	Insorgenza della COVID-19 prima o dopo la gravidanza e coloro che non hanno partecipato al follow-up.	Il 22,2% delle donne ha sofferto di PTSD o depressione a 3 mesi dopo il parto o l'aborto indotto

Wang et al., 2020b (USA)	Valutare la prevalenza di morbidità psichiatrica dopo la dimissione dall'ospedale per COVID-19	Studio trasversale	PTSD-5; GAD-7; CBS-D 10	215	95 (44%)	56	Dopo la dimissione dall'ospedale	Precedenti pazienti COVID-19 dimessi a casa o in una struttura di cura	Non riportato	Il 34%, il 24% e il 42% dei pazienti è risultato positivo al PTSD, all'ansia e alla depressione, rispettivamente
Weerahandi et al., 2021 (USA)	Analizzare la salute fisica e mentale dei pazienti 1 mese dopo la dimissione per COVID-19 grave	Studio di coorte	Strumenti di indagine PROMIS	152	92 (62,7%)	62	Min 1 mese	Pazienti adulti che in precedenza hanno richiesto ossigeno per COVID-19 e sono stati dimessi a casa o in una struttura	Deterioramento della comunicazione o demenza di base, dimissione in ospedale, residenza in assistenza a lungo termine e riospedalizzazione	Un mese dopo l'infezione da COVID-19, entrambi i punteggi nella salute mentale e fisica erano significativamente più bassi. I pazienti hanno anche riportato un peggioramento della capacità di svolgere attività sociali dopo la COVID-19
Whiteside et al., 2021 (USA)	Studiare le conseguenze neurocognitive dopo la COVID-19	Serie di casi	WAIS IV; RDS; HVLT-R; RBANS; BDAE; TMT; TSAT; ILS; BAI; GDS	3	2 (67%)	70	2 mesi	Pazienti precedenti di COVID-19 di lingua inglese con sintomi gravi e trattamento a lungo termine in terapia intensiva da un'unità di riabilitazione	Non riportato	I pazienti hanno dimostrato deficit nei test neuropsicologici formali, in particolare nella codifica e nella fluidità verbale. Nessuno dei pazienti ha dimostrato una rapida dimenticanza delle informazioni. Due pazienti hanno avuto nuovi sintomi depressivi e/o di ansia
Wong et al., 2020 (Canada)	Descrivere l'impatto della COVID-19 dal punto di vista del paziente 3 mesi dopo l'inizio dei sintomi	Studio di coorte	EQ-5D-5L; PHQ-9	78	50 (64%)	62	3 mesi	Pazienti adulti COVID-19 dalle cliniche respiratorie post-COVID-19 di Vancouver	Non riportato	I pazienti con comorbidità al basale avevano più probabilità di soffrire di ansia o depressione (22% vs 9% senza comorbidità al basale). Il 47% dei pazienti ha sperimentato una riduzione della qualità del sonno. Il 24% ha mostrato disturbi dell'umore
Wu et al., 2020 (Cina)	Esaminare se gli anestetisti sperimentano l'ansia post-COVID-19	Serie di casi	Questionario sulla gravità della COVID-19 e sull'ansia	14	7 (50%)	39	Min 15 giorni	Anestetisti di Hubei che erano sopravvissuti alla COVID-19	Non riportato	Il 93% ha riportato ansia/paura dopo il recupero. Solo 2 soggetti hanno riportato sintomi moderati/gravi.
Xiong et al., 2021 (Cina)	Descrivere la prevalenza, la natura e i fattori di rischio per le conseguenze cliniche nei sopravvissuti alla COVID-19	Studio caso-controllo	Intervista clinica	538 casi + 184 controlli	245 (45,5%) casi + 96 (52,2%) controlli	52 pazienti; 50 controlli	91-116 giorni	Casi: pazienti adulti curati con COVID-19 dimessi dall'ospedale. Controlli: Volontari abbinati demograficamente senza COVID-19	Malattie gravi e complesse o trattamenti invasivi e donne in gravidanza/allattamento	Un numero significativamente maggiore di casi rispetto ai controlli soffriva di depressione (4%), ansia (7%) e sonnolenza (18%) al follow up dopo 3 mesi. I sopravvissuti alla COVID-19 hanno anche riportato declino fisico/affaticamento (28%) e sintomi respiratori (anche questi significativamente diversi dai soggetti di controllo). La setticemia era più comune nei soggetti di sesso femminile e la gravità della malattia era anche correlata a conseguenze successive
Yuan et al., 2020 (Cina)	Valutare lo stato di salute mentale di 96 pazienti convalescenti per COVID-19.	Studio di coorte	Questionario online; PTSD-SS, SDS, ZSDS.	96	50 (52%)	45.2	6 giorni dopo 2 test PCR SARS-CoV-2 negativi	Tutti i pazienti guariti dalla COVID-19 sono stati dimessi dall'ospedale alla struttura di quarantena		Il 44% dei pazienti guariti dalla COVID-19 ha riportato sintomi depressivi al follow-up. La depressione auto-riferita non era correlata con il sesso, l'età, la comorbidità, la gravità dell'infezione iniziale o la durata della malattia iniziale, ma era correlata con l'aumento dei globuli bianchi e la conta dei neutrofili e il rapporto neutrofili/linfociti
Zhou et al., 2020 (Cina)	Valutare gli impatti della COVID-19 sulle funzioni cognitive e sui profili infiammatori nei pazienti recuperati	Studio caso-controllo	GAD-7, PHQ-9, TMT, SCT, CPT, DST	29 casi + 29 controlli	18 (62%)	47	Dopo min 2 test PCR SARS-CoV-2 negativi	Pazienti COVID-19 guariti; livello di istruzione > 9 anni; etnia Han; destrorsi I controlli sani sono stati raggruppati per età, sesso e livelli di istruzione	Storia di disturbi mentali; gravi malattie fisiche; abuso di droghe; pensieri suicidi; gravidanza o allattamento	I pazienti con COVID-19 hanno mostrato una leggera disfunzione cognitiva rispetto ai controlli. Questa disfunzione cognitiva era positivamente correlata con i livelli di CRP. Nessuna indicazione di ansia o depressione nel gruppo di pazienti.

Abbreviazioni: Young Manic Rating Scale (YMRS), Impact of Events Scale-Revised (IES-R), disturbo post-traumatico da stress (PTSD), PTSD Checklist per DSM-5 (PCL-5), Me-

dical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS), e Obsessive-Compulsive Inventory (OCI), questionario International Quality of Life Assessment Short-Form 36-item, SF-36 (IQLA SF-36), Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9), Disturbo d'ansia generalizzato 7 (GAD-7), Euro Quality of life – cinque dimensioni – cinque livelli (EQ-5D-5L), scala di autovalutazione del disturbo post-traumatico da stress (PTSD-SS), scala di autovalutazione dell'ansia Zung (SAS), e scala di autovalutazione della depressione Zung (ZSDS), Trail making test (TMT), Sign Coding Test (SCT), Test di performance continuativa (CPT), e Digital Span Test (DST), valutazione della qualità della vita (WHOQOL-BREF), Montreal Cognitive Assesment (MoCA), Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), Ages and Stages Questionnaires, terza edizione (ASQ-3), Ages and Stages Questionnaire: Social-Emotional, seconda edizione (ASQ:SE-2), Telephone Instrument for Cognitive Status (TICS-m) e Barthel Index e Nottingham Extended Activities of Daily Living (NEADL), Mini-Mental State Examination test (MMSE), State-Trait Anxiety Inventory (STAI) e il Beck Depression Inventory (BDI), terapia intensiva (ICU), Beck's Depression Inventory a 13 voci (BDI-13), State-Trait Anxiety Inventory forma Y (STAI-Y), Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale (WHIIRS), PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C), Gray matter volumes (GMV), lattato deidrogenasi (LDH), diffusione media (MD), materia bianca (WM), Cognitive Failures Questionnaire (CFQ), Informant Questionnaire on Cognitive Functioning in the Elderly (IQ-CODE-N), Impact of Event Scale-6 items (IES-6), QoL Short Form Health Survey 12-item (QoL-SF-12), Verbal Learning Test-Immediate (VLT-I), Verbal Learning Test – Delayed (VLT-D), Animal Naming Test (ANT), Digit Span backward subtest, Patient Health Questionnaire 2-item (PHQ-2), 17-item Davidson Trauma Scale (DTS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), The Post Traumatic Stress Syndrome Checklist (PTSS), College Breakthrough Series – Depression (CBS-D 10), Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), Reliable Digit Span (RDS), Hopkins Verbal Learning Test (HVLT-R), Batteria ripetibile per la valutazione dell'aggiornamento dello stato neuropsicologico (RBANS), Test of Sustained Attention and Tracking (TSAT), Scale di vita indipendente (ILS), Back Anxiety Inventory (BAI), Geriatric Depression Scale (GDS), Post-COVID-19 stato funzionale (PCFS), Indice di immuno-infiammazione sistemica (SII), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), Functional Independence Measure (FIM), Trauma Screening Questionnaire (TSQ), Short Form Health Survey (SF-12), Euro Quality of life – cinque dimensioni – 3 livelli (EQ-5D-3L), Fatigue rating scale (FRS), Fatigue severity scale (FSS), Vigilance Task (VT), Stroop Interference Task (SIT), Navon TAsk (NT), Apathy Evaluation Scale (EAS), Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21), Chalder Fatigue Scale (CFQ-11), Resilience Scale for Adults (RSA), Olfactory Dysfunction (OD), Gustatory Dysfunction (GD), Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Apathy Evaluation Scale (AES), Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry Danish Version (SCIP-D), Cognitive Screening Questionnaire (Q3PC), Depression in the Medically Ill questionnaire (DMI-10), Structured Assessment of Gastrointestinal Symptoms (SAGIS), Hazard ratio (HR), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

3. RISULTATI

La ricerca ha prodotto 1725 riferimenti unici. Di questi, 1540 sono stati esclusi in quanto irrilevanti durante lo screening del titolo e abstract. La maggior parte di questi riferimenti erano legati agli effetti indiretti della pandemia di COVID-19 sulla salute mentale. 172 riferimenti sono stati sottoposti al controllo integrale del testo. Di questi, 116 sono stati esclusi, principalmente perché 1) non contenevano dati primari o 2) esaminavano gli effetti acuti dell'infezione da SARS-CoV-2 piuttosto che le conseguenze. Dopo questo accurato processo di selezione, sono stati inclusi in questa revisione 66 articoli (Tabella 1). Il processo di selezione degli studi è illustrato nella Fig. 1. Gli studi inclusi provenivano da Paesi in Asia, Europa e Nord America. Il materiale dei pazienti negli articoli inclusi proveniva da soggetti che erano pazienti ambulatoriali o che erano stati precedentemente ricoverati con COVID-19 in terapia intensiva (ICU), in un reparto o nel dipartimento di emergenza. Gli studi sono studi di coorte, studi caso-controllo e serie di casi. Il tempo di follow-up variava dal 1° giorno dopo la guarigione fino a 7 mesi dopo la COVID-19 (vedi Fig. 2 per una panoramica dei periodi di follow-up).

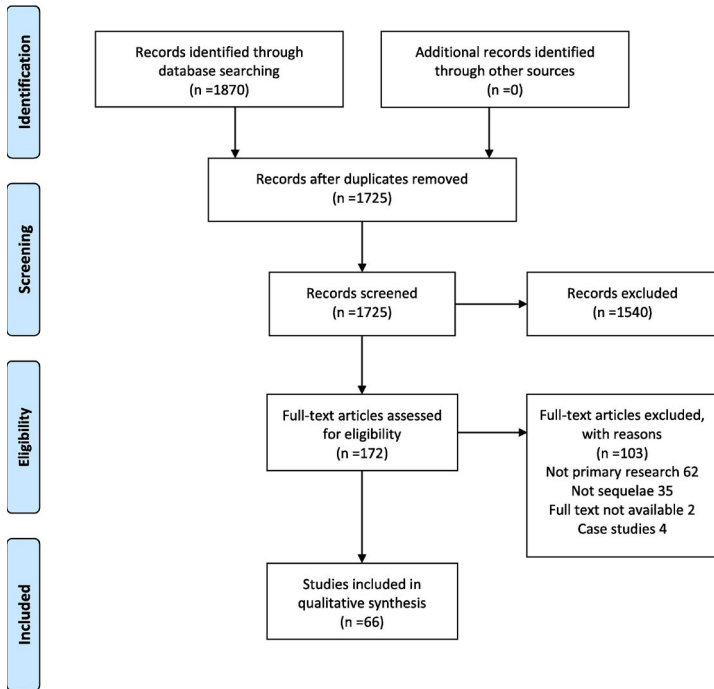


Fig. 1. Selezione dello studio.

Scarica l'immagine a grandezza naturale.

EBOKECM JOURNAL N. 3 - LONG COVID
 4 - Conseguenze psichiatriche della COVID-19: una revisione sistematica

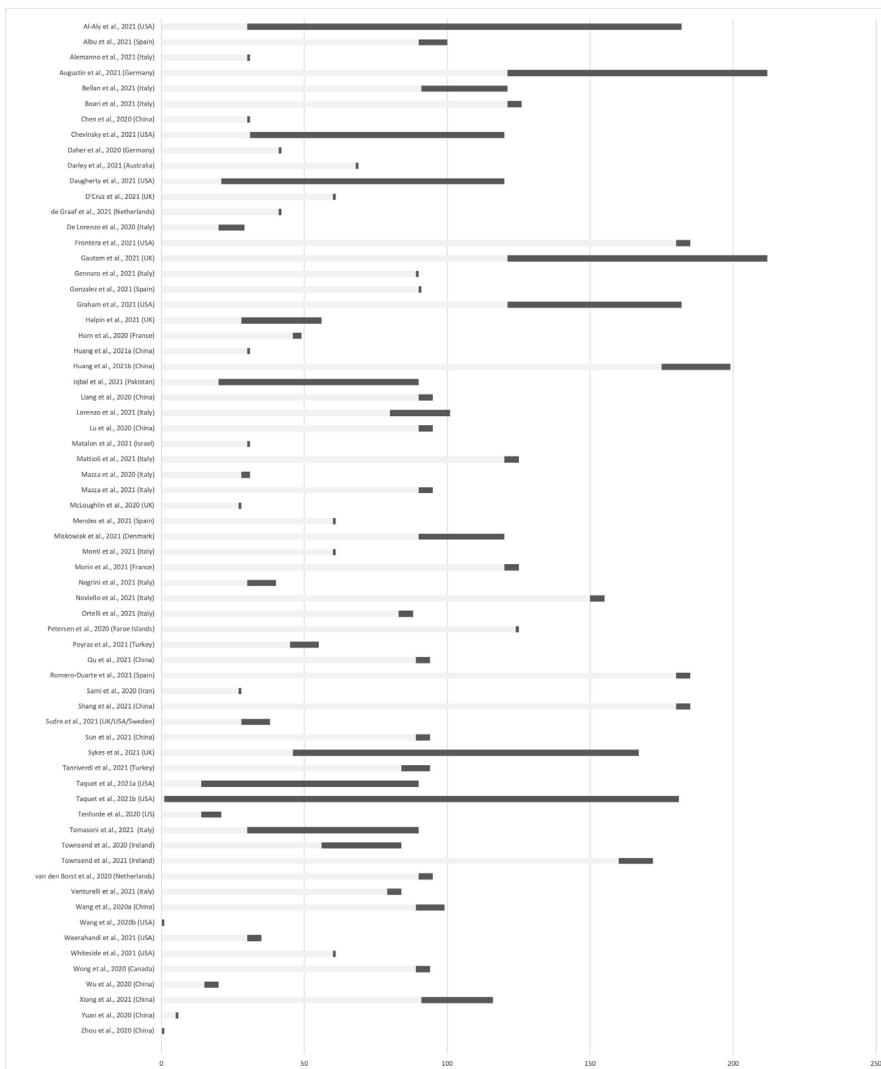


Fig. 2. Panoramica dei periodi di follow-up.

Scarica l'immagine a grandezza naturale.

3.1. DEPRESSIONE E ANSIA

I deficit psichiatrici più frequentemente riportati erano la depressione e/o l'ansia. In totale, questo risultato appare in 47 studi (Al-Aly et al., 2021, Alemanno et al., 2021, Boari et al., 2021, Chen et al., 2020, Chevinsky et al., 2021, Daher et al., 2020, Darley et al., 2021, Daugherty et al., 2021, De Lorenzo et al., 2020, Frontera et al., 2021, Gennaro et al., 2021, González et al., 2021, Halpin et al., 2021, Huang et al., 2021a, Iqbal et al., 2021, Lorenzo et al., 2021, Matalon et al., 2021, Mattioli et al., 2021, Mazza et al., 2020, Mazza et al., 2021, Méndez et al., 2021, Monti et al., 2021, Morin et al., 2021, Negrini et al., 2021, Noviello et al., 2021, Ortelli et al., 2021, Poyraz et al., 2021, Romero-Duarte et al., 2021, Sykes et al., 2021, Tanriverdi et al., 2021, Taquet et al., 2021a, Taquet et al., 2021b, Tomasoni et al., 2021, Townsend et al., 2021, van den Borst et al., 2020, Venturelli et al., 2021, Wang et al., 2020b, Wang et al., 2020c, Whiteside et al., 2021, Wong et al., 2020, Wu et al., 2020, Xiong et al., 2021, Yuan et al., 2020, Zhou et al., 2020, D'Cruz et al., 2021, de Graaf et al., 2021, Weerahandi et al., 2021). I risultati vanno da nessuna indicazione di depressione o ansia (Daher et al., 2020, Zhou et al., 2020) a >30% al follow-up (De Lorenzo et al., 2020, Frontera et al., 2021, Iqbal et al., 2021, Mazza et al., 2020, Negrini et al., 2021, Sykes et al., 2021, Wang et al., 2020b, Whiteside et al., 2021, Wu et al., 2020, Yuan et al., 2020). Questi studi sono stati eseguiti immediatamente dopo la guarigione (misurata da almeno 2 test PCR SARS-CoV-2 negativi) (Wang et al., 2020b) fino a 199 giorni dopo la dimissione dall'ospedale (Huang et al., 2021a).

La gravità della malattia è stata suggerita in diversi studi come fattore di rischio. Al-Aly et al., 2021, Darley et al., 2021, Huang et al., 2021a, Taquet et al., 2021a e (Halpin et al., 2021), ma non (de Graaf et al., 2021), hanno riferito che l'ansia e/o la depressione era più alta nei pazienti in convalescenza dopo la COVID-19 grave, Gennaro et al. (2021) hanno mostrato che la durata dell'ospedalizzazione era correlata ai sintomi depressivi, Alemanno et al. (2021) hanno riportato una correlazione tra i

sintomi depressivi e la gravità della malattia iniziale e [de Graaf et al. \(2021\)](#) hanno mostrato che il peggiore stato funzionale post-COVID era associato alla depressione. [Alemanno et al. \(2021\)](#) hanno anche riportato che la sintomatologia depressiva non è migliorata rispetto all'ammissione, sempre in stato depressivo. Al contrario [Gennaro et al. \(2021\)](#) hanno riportato una diminuzione dell'ansia da 1 a 3 mesi di follow-up.

[Chevinsky et al. \(2021\)](#) hanno riferito che l'ansia era significativamente più alta nei sopravvissuti al COVID-19 rispetto ai controlli fino a 60 giorni dopo il recupero, ma i sintomi miglioravano 90 giorni dopo il recupero. La depressione è molto più alta rispetto ai controlli fino a 30 giorni dopo il recupero, dopo di che i sintomi migliorano e non sono state trovate differenze significative tra casi e controlli. [Matalon et al. \(2021\)](#) hanno riferito che la depressione e l'ansia si erano normalizzate al follow-up di un mese, ma erano predittori di PTSD più duraturo. [Mazza et al. \(2021\)](#) hanno trovato una sintomatologia depressiva persistente al follow-up di 3 mesi, mentre l'ansia era migliorata a questo punto. [Taqet et al. \(2021a\)](#) hanno trovato HR per l'ansia e i disturbi dell'umore elevati al follow-up di 6 mesi, ma inferiori a quelli del follow-up di 3 mesi. [Iqbal et al., 2021](#), [Lorenzo et al., 2021](#) hanno trovato che la depressione e l'ansia non erano correlate al tempo di recupero. [Tomasoni et al. \(2021\)](#) hanno riferito che né l'ansia né la depressione sono state predette da parametri clinici o dalla gravità della malattia, ma che i pazienti hanno riferito un maggior grado di persistenza dei sintomi fisici. Tre studi hanno esaminato al follow up i marcatori infiammatori al basale per la depressione e l'ansia. [Mazza et al. \(2020\)](#) hanno dimostrato che le donne mostravano marcatori infiammatori più bassi al basale ma soffrivano di più sia di ansia che di depressione. I pazienti con una precedente diagnosi psichiatrica hanno mostrato punteggi elevati sulla maggior parte delle misure psicopatologiche, con un'inflammatione basale simile. L'indice immunitario-infiammatorio sistemico (SII) al basale era positivamente associato ai punteggi di depressione e ansia al follow-up ([Mazza et al., 2020](#), [Mazza et al., 2021](#)). [Gennaro et al. \(2021\)](#)

hanno dimostrato che l'**infiammazione sistemica** all'ammissione prevedeva la gravità della **psicopatologia** depressiva al follow-up di 3 mesi. È stato anche suggerito che le comorbidità al basale siano necessarie per lo sviluppo della depressione o dell'ansia. **Wong et al. (2020)** hanno riportato che il 22% dei pazienti con comorbidità al basale soffriva di ansia o depressione, mentre ciò valeva solo per il 9% senza comorbidità al basale. **Gennaro et al. (2021)**, (**Mazza et al., 2021**), **Romero-Duarte et al. (2021)** e (**Sykes et al., 2021**) hanno riportato che un precedente disturbo psichiatrico e il sesso femminile erano predittori di depressione e ansia. **Yuan et al. (2020)** al contrario hanno riferito che la depressione non correla con il sesso, l'età, la comorbidità, la gravità dell'infezione iniziale o la durata della malattia iniziale. Invece, hanno trovato che questi pazienti mostravano un'elevata risposta immunitaria come misurato dall'aumento dei globuli bianchi e dei neutrofili.

3.2. DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS

Il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) in gruppi di pazienti è stato riportato in 20 articoli (**Al-Aly et al., 2021**, **Alemanno et al., 2021**, **Bellan et al., 2021**, **D'Cruz et al., 2021**, **Daugherty et al., 2021**, **de Graaf et al., 2021**, **De Lorenzo et al., 2020**, **Gennaro et al., 2021**, **Halpin et al., 2021**, **Horn et al., 2020**, **Lorenzo et al., 2021**, **Matalon et al., 2021**, **Mazza et al., 2021**, **Méndez et al., 2021**, **Morin et al., 2021**, **Poyraz et al., 2021**, **Taquet et al., 2021b**, **van den Borst et al., 2020**, **Wang et al., 2020b**, **Wang et al., 2020c**), con risultati che vanno dal 6,5% (**Horn et al., 2020**) al 42,8% dei pazienti inclusi (**Bellan et al., 2021**). Gli studi sono stati eseguiti da poco dopo la dimissione dall'ospedale (**Wang et al., 2020b**) fino a 6 mesi dopo la dimissione (**Bellan et al., 2021**, **van den Borst et al., 2020**, **Wang et al.**) **Gennaro et al., 2021**, **Mazza et al., 2021** hanno riportato che i sintomi del PTSD sono migliorati da 1 a 3 mesi di follow-up. Al contrario, **Lorenzo et al. (2021)** non hanno trovato alcun miglioramento da 1 a 3 mesi di follow-up.

Tra i potenziali fattori di rischio sono stati evidenziati diversi elementi. Uno studio non ha trovato alcuna differenza tra l'essere ricoverati in terapia intensiva o meno (de Graaf et al., 2021), mentre Halpin et al., 2021, Horn et al., 2020 hanno mostrato che il PTSD era più evidente dopo il ricovero in terapia intensiva. (Al-Aly et al., 2021) Un altro studio ha trovato che essere ricoverati influenzava il PTSD (De Lorenzo et al., 2020). Anche il sesso sembra essere un fattore di rischio. Bellan et al. (2021) hanno indicato che essere maschio aumentava il rischio di sviluppare il PTSD, mentre De Lorenzo et al., 2020, Poyraz et al., 2021 hanno mostrato che il sesso femminile era un fattore predittivo del disturbo. De Lorenzo et al., 2020, Horn et al., 2020, Poyraz et al., 2021 hanno tutti mostrato che una precedente storia psichiatrica o eventi traumatici passati aumentavano il rischio di PTSD e Matalon et al. (2021) hanno trovato che i sintomi depressivi e di ansia durante la COVID-19 acuta erano predittori di PTSD. Gennaro et al., 2021, Mazza et al., 2020 hanno indagato se il SII al basale fosse correlato al PTSD al follow-up, ma non hanno trovato alcuna relazione.

3.3. DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO E DISTURBI PSICOTICI

I sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) sono stati esaminati in due studi (Gennaro et al., 2021, Mazza et al., 2020). Mazza et al. (2020) hanno sottoposto i pazienti a screening per OCD e hanno scoperto che il 20% soffriva di sintomi OCD al follow-up. Gennaro et al. (2021) hanno riferito che qualsiasi segno di OCD è migliorato da 1 a 3 mesi di follow-up. (Taquet et al., 2021a) hanno trovato una maggiore incidenza di diagnosi psicotiche dopo la COVID-19 rispetto alle coorti di controllo.

3.4. DEFICIT COGNITIVI

Sono stati esaminati in 27 studi diversi aspetti del declino cognitivo (Al-Aly et al., 2021, Albu et al., 2021, Alemanno et al., 2021, Darley et al., 2021, Daugherty et al., 2021, de Graaf et al., 2021, De Lorenzo et al., 2020, Gautam et al., 2021, Gen-

naro et al., 2021, Halpin et al., 2021, Lu et al., 2020, Mattioli et al., 2021, Mazza et al., 2021, Mcloughlin et al., 2020, Méndez et al., 2021, Miskowiak et al., 2021, Monti et al., 2021, Morin et al., 2021, Negrini et al., 2021, Orтели et al., 2021, Shang et al., 2021, Sykes et al., 2021, Taquet et al., 2021b, van den Borst et al., 2020, Venturelli et al., 2021, Whiteside et al., 2021, Zhou et al., 2020). I risultati variano da nessuna compromissione cognitiva ad un follow-up di 4 mesi (Mattioli et al., 2021) ad un rapporto del 78% dei pazienti che sperimentano prestazioni alterate su almeno un dominio cognitivo 3 mesi dopo il recupero clinico (Mazza et al., 2021). In totale, 11 studi hanno riportato deficit cognitivi in >25% della loro popolazione di pazienti (Alemanno et al., 2021, de Graaf et al., 2021, De Lorenzo et al., 2020, Genaro et al., 2021, Lu et al., 2020, Mazza et al., 2021, Méndez et al., 2021, Miskowiak et al., 2021, Negrini et al., 2021, Sykes et al., 2021, Whiteside et al., 2021). I deficit riportati erano problemi di concentrazione (Halpin et al., 2021), deficit di memoria a breve termine (Halpin et al., 2021), perdita di memoria generale (Daugherty et al., 2021, Lu et al., 2020, Shang et al., 2021, Sykes et al., 2021), un declino specifico dell'attenzione, della memoria, del linguaggio e delle abilità prassiche (Negrini et al., 2021), della codifica e della fluidità verbale (Whiteside et al., 2021) e una diagnosi ICD-10 di demenza (Taquet et al., 2021b). Gli studi sono stati eseguiti da subito dopo la guarigione (definita come un minimo di 2 test PCR SARS-CoV-2 negativi) (Zhou et al., 2020) fino a 7 mesi dopo la malattia (Gautam et al., 2021).

Uno studio ha mostrato che la perdita di memoria era presente nel 13% dei pazienti nella fase acuta, mentre al follow-up, 3 mesi dopo, il 28% dei pazienti era affetto da perdita di memoria (Lu et al., 2020). Al contrario, Alemanno et al. (2021) hanno dimostrato che i deficit cognitivi erano correlati alla gravità della malattia ed erano migliori al follow-up 1 mese dopo la dimissione rispetto all'ammissione. Al-Aly et al., 2021, Darley et al., 2021, Halpin et al., 2021, Negrini et al., 2021, e Shang et al. (2021) hanno anche riferito che i sintomi al follow-up erano più pronunciati dopo la malattia acuta grave. Al contrario, de Graaf et al. (2021)

non hanno trovato differenze nei deficit cognitivi tra pazienti in terapia intensiva e non. [McLoughlin et al. \(2020\)](#) hanno escluso che il delirio predica dei deficit cognitivi. [Sykes et al. \(2021\)](#) hanno descritto che al follow-up di 100 giorni, i deficit di memoria erano migliorati, ma lo presentava ancora il 31% del totale.

[Gennaro et al. \(2021\)](#) hanno riferito che la disfunzione cognitiva non era predetta dal sesso, dalle precedenti diagnosi psichiatriche o dalla durata del ricovero, ma dalla gravità dei sintomi depressivi. [Lu et al. \(2020\)](#) hanno eseguito scansioni MRI sui pazienti al follow-up dopo 3 mesi e hanno mostrato che i pazienti presentavano volumi di materia grigia (GMV) bilaterali più alti nell'ippocampo. Questo correlava negativamente con la [lattato deidrogenasi \(LDH\)](#). La diffusione media globale (MD) della materia bianca (WM) era correlata alla perdita di memoria. Inoltre, [Zhou et al. \(2020\)](#) ma non [Gautam et al. \(2021\)](#) hanno riferito che la disfunzione cognitiva era associata a un aumento dei livelli di proteina C-reattiva (CRP). [Mazza et al. \(2021\)](#) hanno trovato i livelli di SSI al basale per predire i danni cognitivi al follow-up e [Gennaro et al. \(2021\)](#) hanno trovato che l'infiammazione sistemica all'ammissione in ospedale prevedeva le prestazioni neurocognitive in un'analisi multivariata della varianza, mentre la [saturazione di ossigeno](#) o la durata del ricovero non lo facevano. [Miskowiak et al. \(2021\)](#) hanno riportato che i danni cognitivi erano associati ai livelli di d-dimero durante la malattia acuta e alla disfunzione polmonare residua ([Ortelli et al., 2021](#)).

3.5. FATICA

La fatica dopo il recupero dalla COVID-19 acuta è stata riportata in 32 studi ([Al-Aly et al., 2021](#), [Albu et al., 2021](#), [Augustin et al., 2021](#), [Boari et al., 2021](#), [Chevinsky et al., 2021](#), [D'Cruz et al., 2021](#), [Daher et al., 2020](#), [Darley et al., 2021](#), [Daugherty et al., 2021](#), [Frontera et al., 2021](#), [Gautam et al., 2021](#), [Graham et al., 2021](#), [Halpin et al., 2021](#), [Huang et al., 2021a](#), [Huang et al., 2021b](#), [Iqbal et al., 2021](#), [Liang et al., 2020](#), [Morin et al., 2021](#), [Noviello et al., 2021](#), [Petersen et al., 2020](#), [Qu et al., 2021](#),

Romero-Duarte et al., 2021, Sami et al., 2020, Shang et al., 2021, Sudre et al., 2021, Sun et al., 2021, Sykes et al., 2021, Tenforde et al., 2020, Townsend et al., 2020, Townsend et al., 2021, van den Borst et al., 2020, Xiong et al., 2021). I risultati variavano da nessuna fatica a 1 mese di follow-up (Huang et al., 2021b) all'87% che soffre di fatica con 12 studi che riportano che >45% delle loro popolazioni sono colpite (Albu et al., 2021, Boari et al., 2021, D'Cruz et al., 2021, Daher et al., 2020, Gautam et al., 2021, Graham et al., 2021, Halpin et al., 2021, Huang et al., 2021a, Iqbal et al., 2021, Liang et al., 2020, Townsend et al., 2020, van den Borst et al., 2020).

Due studi hanno riportato che la fatica è indipendente dalla gravità della COVID-19 acuta (Sami et al., 2020, Townsend et al., 2020), mentre Halpin et al., 2021, Sudre et al., 2021 hanno scoperto che la fatica è più pronunciata nei pazienti che si riprendono dalla malattia acuta grave. La gravità della fatica è migliorata dalla fase acuta al follow-up. A sostegno di ciò, Chevinsky et al., 2021, Iqbal et al., 2021 hanno trovato che la fatica era ancora elevata nei sopravvissuti alla COVID-19 al follow-up, ma migliorava con il tempo.

Il sesso femminile e la diagnosi preesistente di depressione/ansia erano fattori di rischio per la fatica (Augustin et al., 2021, Romero-Duarte et al., 2021, Shang et al., 2021, Sykes et al., 2021, Townsend et al.)

I livelli acuti di troponina-I nel siero erano correlati alla fatica al follow-up (Liang et al., 2020). Al contrario, non è stata trovata alcuna associazione tra i marcatori di infiammazione e il ricambio cellulare (conta dei leucociti, neutrofili o linfociti, rapporto neutrofili-linfociti, lattato deidrogenasi, CRP) o molecole pro-infiammatorie (IL-6 o sCD25) e fatica post COVID-19 (Townsend et al., 2020).

3.6. DISTURBI DEL SONNO

I disturbi del sonno in seguito a COVID-19 sono stati riportati in 24 studi (Al-Aly et al., 2021, Boari et al., 2021, D'Cruz et

al., 2021, De Lorenzo et al., 2020, Frontera et al., 2021, Gautam et al., 2021, Gennaro et al., 2021, Graham et al., 2021, Huang et al., 2021a, Huang et al., 2021b, Iqbal et al., 2021, Lorenzo et al., 2021, Mazza et al., 2020, Mazza et al., 2021, Negrini et al., 2021, Noviello et al., 2021, Romero-Duarte et al., 2021, Sami et al., 2020, Shang et al., 2021, Sykes et al., 2021, Tanriverdi et al., 2021, Taquet et al., 2021a, Taquet et al., 2021b, Wong et al., 2020). I risultati variano da Noviello et al. (2021) che non riportano differenze tra i sopravvissuti al COVID-19 e i controlli a un follow-up di 5 mesi a Graham et al. (2021), che mostrano che l'85% dei pazienti ha avuto disturbi del sonno a 4-6 mesi di follow-up. Sia Iqbal et al., 2021, che Gennaro et al., 2021 hanno trovato che l'entità dei disturbi del sonno diminuisce con il tempo dal recupero. Sami et al. (2020) hanno trovato che i disturbi del sonno sono indipendenti dalla gravità della COVID-19 acuta. Augustin et al., 2021, Huang et al., 2021b, Sudre et al., 2021, Taquet et al., 2021a al contrario hanno trovato che la gravità della COVID-19 acuta era un fattore predittivo dei disturbi del sonno al follow-up. Mazza et al., 2021, Lorenzo et al., 2021, Sykes et al., 2021 hanno riferito che l'insonnia era migliorata dopo 3 mesi. Il sesso femminile è stato considerato fattore di rischio per i disturbi del sonno (Shang et al., 2021).

4. DISCUSSIONE

Abbiamo identificato 5 aree principali di deficit, ovvero depressione/ansia, PTSD, cognizione, fatica e disturbi del sonno. Inoltre, l' OCD è stato riportato in due studi e un articolo ha descritto un' aumentata incidenza di disturbi psicotici in seguito a COVID-19. I risultati suggeriscono che i sopravvissuti alla COVID-19 sono a rischio di conseguenze psichiatriche ma che i sintomi generalmente migliorano nel tempo.

In sintesi, abbiamo identificato e incluso 66 studi che hanno fornito informazioni sulle conseguenze psichiatriche e neuropsichiatriche della COVID-19. Gli studi sono stati eseguiti in Asia

(16), Europa (37), Nord America (12) e Oceania (1) e i periodi di follow-up variavano da subito dopo il recupero a 7 mesi dopo il recupero (Fig. 2). Tredici studi hanno confrontato i risultati con uno o più gruppi di confronto. La maggior parte degli studi inclusi erano basati su pazienti che erano stati ricoverati. Questo dovrebbe essere considerato quando si valutano i risultati e prima di estrapolare, per esempio, a pazienti con una lieve sintomatologia.

4.1. DEPRESSIONE E ANSIA

Dei 46 studi di screening per l'ansia e la depressione, 10 hanno trovato >30% dei pazienti colpiti. Questi risultati corrispondono alle conseguenze del SARS-CoV e del MERS-CoV, laddove è stata riportata anche una maggiore incidenza di ansia e depressione (Rogers et al., 2020). Una recente e interessante *meta-analisi* ha concluso che la prevalenza di ansia e depressione nella popolazione di fondo (con stato COVID-19 sconosciuto) durante la pandemia era >30% (Salari et al., 2020) suggerendo che l'aumentata incidenza di depressione/ansia è causata da effetti indiretti della pandemia. In contrasto con questo, ci sono diversi studi inclusi nella revisione attuale in cui grandi coorti di sopravvissuti alla COVID-19 sono confrontati con gruppi di confronto abbinati (ad esempio, pazienti sopravvissuti ad altre malattie respiratorie durante la pandemia). In questi studi, i sopravvissuti alla COVID-19 avevano un rischio significativamente aumentato di sviluppare depressione/ansia al follow up (Al-Aly et al., 2021, Chevinsky et al., 2021, Daugherty et al., 2021, Mattioli et al., 2021, Taquet et al., 2021a, Taquet et al., 2021b). Solo Noviello et al. (2021) che ha incluso 164 casi di COVID-19 non è riuscito a trovare un aumento del rischio rispetto a una coorte di controllo 5 mesi dopo la malattia acuta.

La variazione dei risultati tra gli studi è probabilmente influenzata dall'uso di strumenti d'analisi molto diversi, e che il tempo agli esami di follow-up differisce sostanzialmente tra gli studi. Anche la gravità della malattia e la durata dei sintomi va-

riano tra i rapporti e sono addirittura evidenziati come fattore di rischio in molti degli studi considerati. In generale, la sintomatologia ansiosa e depressiva è stata riportata per migliorare con il tempo dalla malattia acuta. (Alemanno et al., 2021, de Graaf et al., 2021, Halpin et al., 2021, Huang et al., 2021a, Tomasoni et al., 2021). Inoltre, solo 7 studi contrappongono i loro risultati a gruppi di confronto rendendo difficile la differenziazione tra effetti diretti e indiretti della pandemia di COVID-19.

I marcatori infiammatori sono stati esaminati in alcuni articoli; uno studio che mostra una risposta immunitaria elevata al momento del follow-up in pazienti con depressione auto-riferita (Yuan et al., 2020) e due studi che mostrano una correlazione tra SII al basale e ansia/depressione (Gennaro et al., 2021, Mazza et al., 2020, Mazza et al., 2021). Inoltre, Gennaro et al. (2021) hanno riferito che i cambiamenti del SII hanno predetto i cambiamenti della depressione durante il follow-up. Wong et al. (2020) hanno riferito che i pazienti con comorbidità al basale avevano maggiori probabilità di soffrire di depressione e/o ansia. Sembra quindi che un'elevata risposta infiammatoria sia probabilmente coinvolta nello sviluppo di questi sintomi. Questo è supportato da una vasta gamma di lavori sulla relazione tra neuroinfiammazione e depressione (Dantzer et al., 2008, Raison et al., 2006). È interessante notare che nei due studi che non hanno trovato una maggiore incidenza di ansia o depressione (Daher et al., 2020, Zhou et al., 2020) i livelli ematici di IL-6 non erano elevati. Questo è particolarmente interessante perché IL-6 è stato collegato alla sintomatologia depressiva in diversi studi (Achtys et al., 2020, Dahl et al., 2014, Lindqvist et al., 2009). Va anche notato che i due studi che non hanno riportato la depressione o l'ansia avevano una dimensione del campione più piccola ($n < 34$).

4.2. DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS

I sintomi o le diagnosi di PTSD sono stati cercati e riportati in 20 studi. Due di questi studi hanno riportato che ben il 43% dei pazienti soffriva di sintomi di stress post-traumatico (Bellan

et al., 2021). È importante notare che il PTSD è stato riportato continuamente durante tutta la pandemia come una conseguenza indiretta del vivere sotto stress, dell'incertezza e della vita quotidiana alterata, piuttosto che a causa della malattia stessa (Tan et al., 2020, Wang et al., 2020a). Inoltre, è stato dimostrato che sopravvivere a una malattia critica induce sintomi di PTS (Sparks, 2018). Ciononostante, i livelli riportati di PTS sono più alti di quanto delineato nella popolazione di fondo, dove gli individui affetti sono riportati essere il 7-10% (Liu et al., 2020, Tan et al., 2020).

La gravità della COVID-19 è stata evidenziata come un fattore di rischio per il PTSD. Due studi hanno riportato che i pazienti dimessi dalla terapia intensiva avevano più probabilità di sviluppare il PTSD rispetto ai pazienti non in terapia intensiva (Halpin et al., 2021, Horn et al., 2020), mentre uno studio non ha trovato alcuna differenza tra pazienti in terapia intensiva e non (de Graaf et al., 2021). Questa differenza potrebbe essere causata dal fatto che i pazienti non in terapia intensiva possono essere un gruppo eterogeneo, compresi i pazienti gravemente malati che non si qualificano per il trattamento in terapia intensiva. In uno studio il sesso maschile si è dimostrato un fattore di rischio per lo sviluppo di PTS moderato-grave (Bellan et al., 2021), mentre tre studi hanno descritto il sesso femminile come fattore predittivo dei sintomi del PTSD in generale (De Lorenzo et al., 2020, Gennaro et al., 2021, Poyraz et al., 2021). A sostegno della nozione di un ruolo del sesso femminile c'è uno studio precedente che esaminava il PTSD nei sopravvissuti alla SARS 30 mesi dopo la guarigione, in cui il sesso femminile è risultato essere anche un predittore indipendente del disturbo (Mak et al., 2010). Una diagnosi di depressione/ansia è spesso riportata come fattore di rischio per lo sviluppo del PTSD (Brady et al., 2000). Nello studio attuale, la depressione e l'ansia durante la malattia acuta e i primi tempi di follow-up sono stati riportati anche come predittori del successivo sviluppo di PTSD (Lorenzo et al., 2021, Matalon et al., 2021). Mazza et al. (2021) ma non Lorenzo et al. (2021) hanno trovato che i sintomi del PTSD mi-

gliorano nel tempo. È interessante notare che [Mak et al. \(2009\)](#) hanno riportato il PTSD come la morbilità psichiatrica a lungo termine prevalente nei sopravvissuti alla SARS.

L'infiammazione è stata precedentemente riportata come un meccanismo fisiopatologico nello sviluppo del PTSD ([Lindqvist et al., 2014](#), [Passos et al., 2015](#)). Tra gli studi inclusi [Gennaro et al., 2021](#), [Mazza et al., 2020](#) hanno cercato di capire se esistesse una relazione tra SII al basale e PTSD, ma non l'hanno trovata. [de Graaf et al., 2021](#), [van den Borst et al., 2020](#) hanno mostrato che la CRP e la conta leucocitaria erano elevate all'ammissione, ma normalizzate al follow-up. Nessuno degli articoli inclusi ha esaminato specificamente i livelli di citochine in relazione al PTSD, cosa che sarà molto importante da capire in studi futuri.

4.3. COGNIZIONE

Il delirio è una complicazione riconosciuta, ad esempio, nelle malattie respiratorie negli adulti più anziani. Per il COVID-19 acuto, il numero di pazienti che sperimentano questa complicazione è molto alto, con segnalazioni fino all'84% nei casi di malattia grave a tutte le età ([Helms et al., 2020b](#)). I sintomi acuti del delirio includono disturbi dell'attenzione, della consapevolezza e della cognizione. Non solo esistono rapporti acuti di deficit cognitivi, ma nella revisione attuale abbiamo anche identificato 27 studi che riportano tutti il declino cognitivo al follow-up. Gli studi utilizzano diversi strumenti di studio e misurano vari aspetti della cognizione. I deficit vanno da problemi di concentrazione ([Halpin et al., 2021](#)) a deficit di memoria ([Halpin et al., 2021](#), [Lu et al., 2020](#), [Negrini et al., 2021](#)) e disabilità prassiche ([Negrini et al., 2021](#)) così come diagnosi formali di demenza ([Taquet et al., 2021a](#), [Taquet et al., 2021b](#)). Va notato che [McLoughlin et al. \(2020\)](#) hanno esaminato se il delirio fosse un predittore di disturbi cognitivi e non hanno trovato un'associazione. Non è quindi chiaro se i deficit cognitivi iniziali siano legati agli effetti a lungo termine. È interessante notare che [Lu et al. \(2020\)](#) hanno riportato un maggior grado di deficit di memoria al follow-up di

3 mesi rispetto alla fase acuta, mentre Sykes et al. (2021) hanno trovato che i deficit di memoria migliorano nel tempo. Va anche notato che Taquet et al. (2021a) hanno trovato lo 0,67% dei sopravvissuti alla COVID-19 che soffrivano di demenza 6 mesi dopo la diagnosi e che i pazienti con malattia acuta più grave avevano maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di demenza rispetto ai pazienti con COVID-19 più lieve.

Lu et al. (2020) hanno dimostrato che i pazienti COVID-19 mostravano anomalie cerebrali a un follow-up di 3 mesi e che ciò era correlato alla perdita di memoria e alla lattato deidrogenasi (LDH). I livelli di LDH sono stati precedentemente evidenziati come marcatori della gravità della COVID-19 (Henry et al., 2020). Il mantenimento di una cognizione normale negli adulti anziani è altamente correlato a bassi livelli di LDH (Waters et al., 2020). Non è stata trovata alcuna correlazione tra la saturazione di ossigeno e la disfunzione cognitiva, il che suggerisce che i deficit non fossero causati dall'ipossia cerebrale. Questo è in contrasto con Miskowiak et al. (2021) che hanno suggerito che un limitato apporto di ossigeno cerebrale potrebbe essere coinvolto nello sviluppo di conseguenze cognitive. Zhou et al. (2020) hanno riferito che la disfunzione cognitiva era correlata positivamente con i livelli di CRP al follow-up e Mazza et al. (2021) hanno mostrato che SSI ha predetto i danni cognitivi al follow-up. Questo potrebbe indicare che sono coinvolte alterazioni neuroimmuni.

4.4. FATICA

La fatica indotta dalla COVID-19 può essere definita come “una diminuzione delle prestazioni fisiche e/o mentali che risulta da cambiamenti nei fattori centrali, psicologici e o/periferici dovuti alla sindrome COVID-19” (Rudroff et al., 2020). È stata riportata fatica durante la COVID-19 acuta, ma essa sembra persistere dopo il recupero con effetti debilitanti per gli individui colpiti. Nella presente revisione abbiamo identificato 32 studi che hanno riscontrato la fatica al follow-up. La fatica è stata ri-

portata sia nei casi più gravi di COVID-19 (che hanno richiesto l'ospedalizzazione) sia nei casi più lievi. Per la SARS e la MERS è stato riportato che la fatica era uno dei sintomi più persistenti a lungo termine con conti fino a 39 mesi dopo l'infezione iniziale (Rogers et al., 2020). Diversi studi hanno trovato che la fatica migliora dalla malattia acuta al follow-up (Chevinsky et al., 2021, Iqbal et al., 2021, Petersen et al., 2020, Tenforde et al., 2020). Sun et al. (2021) hanno riportato che la durata mediana della fatica nei pazienti con COVID-19 lieve era di 14 giorni e di 32 giorni nei pazienti con malattia grave. Questo potrebbe suggerire che la fatica non è così grave come nei casi di SARS e MERS. Va comunque notato che Albu et al. (2021) hanno considerato la fatica come il sintomo più debilitante della COVID lunga, e la ragione principale per cui i pazienti si sono sottoposti a una riabilitazione da COVID.

I fattori di rischio erano il sesso femminile e le diagnosi psichiatriche preesistenti. Questo è coerente con una revisione che identifica i fattori di rischio per la fatica persistente dopo le infezioni acute (Hulme et al., 2017).

Tra le misure biologiche, i livelli acuti di troponina-I sierica sono stati correlati in uno studio con la fatica al follow-up, suggerendo che la fatica è probabilmente correlata al danno miocardico (Liang et al., 2020). Diversi ricercatori hanno notato somiglianze tra la fatica post-COVID e l'encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica (ME/CSF). Una recente [revisione sistematica](#) ha trovato una forte sovrapposizione tra la sintomatologia post-COVID e la presentazione clinica della ME/CFS (Wong e Weitzer, 2021). La patogenesi della ME/CFS non è ancora completamente compresa ed è probabilmente multifattoriale, ma è interessante notare che la ME/CSF è stata precedentemente collegata all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) e al gene-2 indotto dall'EBV che porta a sintomi neurologici e immuni (Kerr, 2019). Anche [enterovirus](#), [citomegavirus](#), [herpesvirus umano-6](#), [parvovirus umano B19](#) e [Chlamydomphila pneumoniae](#) sono stati associati alla ME/CSF (Chia e Chia, 2008) ed è quindi plausibile che anche un'infezione da SARS-CoV-2 possa essere

coinvolta nella patogenesi della ME/CSF. Studi futuri saranno in grado di far luce sul fatto che la fisiopatologia della fatica post-COVID e della ME/CSF sia comparabile.

Townsend et al. (2020) hanno cercato di capire se i marcatori dell'infiammazione e del ricambio cellulare potessero essere collegati alla fatica, ma non hanno trovato alcuna associazione significativa. La dimensione del campione per lo studio era $n = 20$ /gruppo.

4.5. DISTURBI DEL SONNO

Sono stati riportati in 24 studi disturbi del sonno di vario grado. Tali risultati sono simili ai rapporti sugli effetti a lungo termine della SARS e della MERS >6 mesi dopo l'infezione acuta (Rogers et al., 2020). I disturbi del sonno, secondo alcuni autori, erano indipendenti dalla gravità della COVID-19 acuta, ma diminuivano con il tempo dal recupero (Gennaro et al., 2021, Iqbal et al., 2021, Sami et al., 2020). Altri riferiscono che la gravità della malattia acuta è un fattore predittivo dei disturbi del sonno al follow-up (Huang et al., 2021a, Sudre et al., 2021, Taquet et al., 2021a). Va notato che gli effetti indiretti della pandemia hanno anche portato a un aumento delle segnalazioni di disturbi del sonno. Uno studio ha trovato che fino al 20% dei soggetti inclusi soffriva di insonnia (Lin et al., 2021). Tali numeri sono ancora inferiori a quelli presentati negli articoli inclusi e non possono quindi pienamente rappresentare la dissonnia qui riportata. Inoltre, Taquet et al. (2021a) hanno riferito che un numero significativamente maggiore di sopravvissuti alla COVID-19 rispetto ai soggetti di confronto soffriva di insonnia 6 mesi dopo la diagnosi di COVID e che i pazienti con un decorso acuto della malattia più grave erano a maggior rischio di insonnia rispetto ai pazienti con sintomi più lievi della COVID-19.

4.6. LIMITAZIONI

La principale limitazione di questa revisione è la mancanza di studi che confrontino i risultati con gruppi di confronto appro-

priati. Senza tali confronti non è possibile differenziare completamente tra effetti diretti e indiretti della COVID-19. In questa revisione 13 dei 66 riferimenti hanno confrontato i risultati con gruppi di confronto.

Nella presente revisione l'obiettivo era quello di includere tutti i dati disponibili in questo momento specifico della pandemia. Così facendo, abbiamo creato una panoramica completa degli studi primari sulle sequele psichiatriche e neuropsichiatriche, ma va anche sottolineato che la qualità degli studi era molto varia. Le dimensioni del campione variavano da 3 soggetti a 266.586 e gli strumenti di studio non erano sempre standardizzati o appropriati per un risultato specifico. Inoltre, per poter valutare pienamente gli effetti indiretti della pandemia sarà necessaria una valutazione più approfondita degli aspetti temporali. Inoltre, il tempo ridotto per la pubblicazione degli studi relativi alla COVID-19 è un possibile problema, messo in evidenza dal numero di articoli sul tema poi ritrattati (Soltani e Patini, 2020). Quando saranno pubblicati più studi con dati di alta qualità, dovranno essere eseguite anche delle meta analisi dei dati.

5. CONCLUSIONE

In sintesi, i risultati degli studi inclusi suggeriscono che i sopravvissuti alla COVID-19 sono a rischio di conseguenze psichiatriche e che le conseguenze psichiatriche e neuropsichiatriche sono una parte importante della sindrome COVID lunga. La gravità e la durata di tali conseguenze sono, al momento, difficili da valutare. Nel complesso, esiste una tendenza al miglioramento dei sintomi nel tempo. Allo stesso modo, anche la gravità dell'infezione acuta sembra essere importante per le conseguenze successive.

Solo pochi degli studi inclusi contenevano gruppi di confronto. È quindi difficile distinguere completamente tra gli effetti della malattia stessa e i fattori indiretti, come vivere in una pandemia o essere sopravvissuti a una malattia grave. Come

evidenziato in precedenza, la maggior parte degli studi inclusi ha esaminato pazienti dimessi dall'ospedale, per cui i pazienti con COVID-19 lieve o asintomatica non sono ben rappresentati. Sono importanti a riguardo i report di ampie coorti di sopravvissuti alla COVID-19 sia ospedalizzati che non ospedalizzati, confrontati con gruppi di confronto adeguati (Al-Aly et al., 2021, Chevinsky et al., 2021, Daugherty et al., 2021, Taquet et al., 2021a, Taquet et al., 2021b).

I fattori di rischio evidenziati erano la gravità della malattia, la durata dei sintomi e il sesso femminile. È stato riportato anche un aumento dei marcatori infiammatori, il che suggerisce che le alterazioni neuroimmuni potrebbero essere almeno una parte del decorso della malattia. A sostegno di questa nozione c'è il fatto che il recettore per il SARS-CoV-2 (ACE2) sia espresso su neuroni e cellule gliali (Gowrisankar e Clark, 2016, Nemoto et al., 2020), che il SARS-CoV-2 può essere rilevato nel cervello, e che gli astrociti e le cellule della microglia sono attivati durante la COVID-19 (Matschke et al., 2020).

5 – DEFINIRE LA LONG-COVID: REVISIONE SISTEMATICA IN CORSO

Tratto e tradotto da

Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health* 2021;6:e005427.

<https://gh.bmj.com/content/6/9/e005427>



Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

SARS-CoV-2 è emerso per la prima volta nel dicembre 2019 causando una pandemia diffusa. La maggior parte delle persone sperimenta sintomi acuti asintomatici o da lievi a moderati di COVID-19, mentre si stima che circa il 15% delle persone progredisca verso una malattia più grave che richiede il ricovero in ospedale, invece circa il 5% si ammala in modo critico. [1]

Mentre la fase acuta della malattia è stata descritta presto, ci sono ancora dati limitati sugli esiti a lungo termine. [2] I sintomi delle conseguenze e delle complicazioni a lungo termine della COVID-19, definiti COVID lunga, [3] sono stati riportati in tutto il mondo. Tuttavia l'eziologia sottostante alla sintomatologia prolungata o fluttuante è limitata e non esiste una definizione uniforme ampiamente accettata. [4] Invece, la COVID lunga è stata definita pragmaticamente come “non recuperare per diverse settimane o mesi dopo l'inizio dei sintomi”. [4] Altri hanno distinto tra COVID-19 post-acuta, riferendosi ai sintomi oltre le 3 settimane, e COVID-19 cronica, riferendosi ai sintomi oltre le

12 settimane, [5] mentre il *National Institute for Health and Care Excellence* distingue tra COVID-19 sintomatica in corso che dura da 4 a 12 settimane e la sindrome post COVID-19 che continua per oltre 12 settimane. [6]

Il numero di persone che vivono con la COVID lunga è sconosciuto. I tentativi di quantificare la prevalenza della COVID lunga utilizzano metodi diversi, tra cui indagini nazionali e studi condotti dai pazienti, rendendo difficile il confronto tra gli studi. L'Office for National Statistics del Regno Unito ha stimato che in media 1 persona su 5 ha sintomi oltre le 5 settimane, mentre 1 su 10 ha sintomi che persistono oltre le 12 settimane. [7] Un'indagine condotta dai pazienti ha rilevato che nell'analisi di sopravvivenza, la possibilità di un recupero completo entro il 50° giorno era inferiore al 20% [8] e uno studio sull'applicazione dei sintomi COVID-19 ha rilevato che il 13,3% (558/4182) dei pazienti aveva sintomi che duravano 28 giorni o più, il 4,5% (189/4182) dei pazienti aveva sintomi per 8 o più settimane e il 2,3% (95/4182) dei pazienti aveva sintomi che duravano oltre 12 settimane. [9]

I sintomi della COVID lunga sono altrettanto mal definiti, con i pazienti che la descrivono come una malattia fluttuante dai sintomi disparati. [8,10] Infatti, il *National Institute for Health Research* ha suggerito che la COVID-19 post-acuta può consistere in diverse sindromi cliniche distinte, tra cui: una sindrome da assistenza post-intensiva, una sindrome da stanchezza cronica, una sindrome COVID-19 a lungo termine e una malattia da danno d'organo inflitto dalla SARS-CoV-2. [11] Inoltre, anche con una conoscenza in espansione dei fattori di rischio nella fase acuta, poco è attualmente noto sui fattori predittivi per lo sviluppo della COVID lunga. [9] Nonostante le classificazioni suggerite, non c'è ancora un chiaro consenso.

La nostra comprensione iniziale della COVID lunga è stata accumulata da rapporti di casi e studi di indagine online trasversali, poiché la ricerca globale sulla pandemia si è concentrata in gran parte su studi di pazienti ospedalizzati durante la fase acuta. Con il progredire della pandemia, studi emergenti hanno

seguito i pazienti per presentare le conseguenze fluttuanti e multiorgano della COVID-19 acuta, ma le prove sono ancora scarse. C'è ancora bisogno di comprendere e riconoscere ulteriormente questa malattia integrando le conoscenze e le esperienze dei pazienti con studi standardizzati, esplorando le eziologie sottostanti alle diverse sindromi. [12, 13]

Dato l'enorme numero di persone in tutto il mondo che hanno sofferto di COVID-19, è importante catalogare con precisione la COVID lunga. Tale categorizzazione non solo aiuterà le persone a comprendere meglio i propri sintomi, ma darà anche una direzione alla ricerca sulla prevenzione, il trattamento e il supporto, permettendoci in definitiva di capire e prepararci a rispondere alle conseguenze a lungo termine provocate dalla pandemia di COVID-19. La nostra revisione cerca di sintetizzare e aggiornare continuamente le prove sul carattere e la prevalenza della COVID lunga.

2. METODI

Le revisioni sistematiche condotte all'inizio durante la pandemia di COVID-19 sono diventate presto ridondanti a causa della rapidità con cui sono state pubblicate nuove ricerche. Riconoscendo questo fatto, molti revisori si sono orientati verso il concetto di 'revisione sistematica in corso' (LSR [*Live Systematic Review*]), che rispetto alle revisioni sistematiche tradizionali comprende anche meccanismi di aggiornamento e innovazione. [14, 15] Abbiamo condotto una revisione sistematica 'vivente' per fornire prove frequentemente aggiornate sui sintomi e le complicazioni della COVID lunga. Questa revisione è stata sviluppata in collaborazione con personale clinico che lavora con malattie infettive, professionisti della salute pubblica, specialisti dell'informazione, metodologi della revisione con esperienza nella ricerca clinica sulle epidemie e membri del Long COVID Support Group globale, che include persone che vivono con la COVID lunga. Questa è la prima versione di questa LSR, che sarà aggiornata.

nata ogni 6 mesi circa man mano che emergono nuove prove, utilizzando il protocollo e la piattaforma di revisione stabiliti in anticipo. Gli aggiornamenti saranno condotti dal team di revisione sistematica dell'International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium (ISARIC) in collaborazione con i membri del Long COVID Support. Le versioni precedenti saranno archiviate nei [materiali supplementari online](#). I risultati saranno diffusi tramite *BMJ Global Health* e su una pagina web dedicata con infografiche e un breve riassunto per professionisti e non.

2.1 MATERIALE SUPPLEMENTARE

[[bmjgh-2021-005427supp001.pdf](#)]

2.2 REGISTRAZIONE DEL PROTOCOLLO

Questo rapporto è stato strutturato secondo le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*. [16] Il protocollo è stato registrato con PROSPERO e pubblicato in una rivista *peer-reviewed*. [17]

2.3 STRATEGIA DI RICERCA

Sono stati ricercati i seguenti database: Medline e CINAHL (EBSCO), *Global Health* (Ovid), *WHO Global Research Database* sulla COVID-19 e LitCovid dal primo gennaio 2020 al 17 marzo 2021. Inoltre, abbiamo cercato su Google Scholar il 17 marzo 2021, vagliando i primi 500 titoli. È stata condotta una ricerca alla fonte sui riferimenti delle revisioni sistematiche. I termini di ricerca completi sono inclusi nel [file supplementare online 1](#). I termini di ricerca e i criteri di inclusione, per questa prima versione, sono stati concepiti in modo ampio e saranno modificati in linea con le nuove prove, le priorità di ricerca e le esigenze cliniche e politiche.

2.4 CRITERI DI AMMISSIBILITÀ

Gli studi sottoposti a revisione paritetica sono stati considerati idonei se includevano almeno 100 persone con COVID-19 confermata in laboratorio e/o diagnosticata clinicamente. Senza una chiara definizione di caso concordata a livello internazionale, abbiamo incluso studi che riportavano sintomi o risultati valutati a 12 o più settimane dopo l'insorgenza della COVID-19. [6] Non c'erano restrizioni di lingua. Sono state escluse le revisioni e gli articoli di opinione. Gli studi sono stati esclusi se includevano meno di 100 partecipanti, per evitare gli effetti di piccoli studi, [18] o il follow-up non era chiaro o era inferiore a 12 settimane dopo l'insorgenza.

2.5 SCREENING

Lo screening è stato eseguito indipendentemente da due revisori sistematici. Qualsiasi disaccordo è stato risolto tramite consenso o da un terzo revisore. Gli articoli non inglesi sono stati tradotti utilizzando Google Translate e valutati da un revisore sistematico con una buona conoscenza della lingua. I dati sono stati gestiti utilizzando il software di revisione Rayyan. [19]

2.6 ESTRAZIONE DEI DATI

L'estrazione dei dati è stata eseguita con Microsoft Excel. È stato rivisto, aggiornato e testato un modello di estrazione dei dati usato in una precedente revisione [20], prima di essere utilizzato. I dati estratti erano disegno dello studio, caratteristiche della popolazione, esiti, prevalenza, durata dei sintomi e fattori di rischio. L'estrazione dei dati è stata eseguita da un revisore sistematico e controllata da un secondo revisore. I disaccordi sono stati risolti in un consenso. Per evitare la duplicazione dei dati negli aggiornamenti futuri e garantire la robustezza, l'estrazione dei dati non è stata eseguita per i preprint non sottoposti a revisione.

2.7 VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI DISTORSIONE

Gli studi inclusi sono stati valutati per il rischio di distorsione utilizzando lo strumento prodotto da Hoy *et al* [21] ([file supplementare online 2](#)). Questa checklist di valutazione è uno strumento convalidato per valutare il rischio di distorsione negli studi di prevalenza. La checklist ha 10 domini per la valutazione del rischio di distorsione, utilizzati per calcolare un rischio complessivo cumulativo di distorsione per l'intero studio.

2.8 ANALISI DEI DATI

Abbiamo intrapreso un'analisi descrittiva individuale per ogni studio. Abbiamo presentato le proporzioni dei sintomi in base alle diverse impostazioni, come presentato nei singoli studi: ospedalizzati, non ospedalizzati o un mix di entrambe le popolazioni se non erano disponibili dati di sottoinsieme. I sintomi sono stati ampiamente raggruppati in cluster fisiologici attraverso la discussione con i clinici. La proporzione di sintomi e i suoi IC al 95% sono stati stimati usando un metodo esatto. [22] Se c'erano due o più studi per ogni sintomo, è stata eseguita una meta-analisi utilizzando un modello di regressione logistica a intercetta casuale con modifica Hartung-Knapp a causa dell'eterogeneità e delle dimensioni distorte dei campioni. [23, 24] L'eterogeneità tra le stime è stata valutata utilizzando la statistica I^2 . [25] Sono state condotte ulteriori analisi di sottogruppo per esplorare la modifica dei seguenti fattori sulla proporzione dei sintomi: ricovero in ospedale, impostazioni, continenti e tempi di follow-up. Abbiamo anche condotto un'analisi di meta-regressione sulla percentuale di femmine e di pazienti in unità di terapia intensiva (ICU [*Intensive Care Unit*]) quando c'erano più di 10 studi per il sintomo. Le analisi di sensibilità sono state condotte per esaminare l'impatto degli studi ad alto rischio di bias e dei metodi statistici, la trasformazione Freeman-Tukey a doppia arcsin A utilizzando la meta-analisi della varianza inversa, sulle stime. Sono stati creati dei diagrammi a imbuto usando la proporzione del sintomo sulla precisione e le dimensioni del

campione [22], dove c'erano più di 10 studi per il sintomo per considerare il rischio di bias di pubblicazione. Tutte le analisi e la presentazione dei dati sono state eseguite utilizzando metaprop [26] e ggplot2 [27] in R (V.4.0.5) tramite RStudio (V.1.3.1093). [28] I dati sono presentati utilizzando una combinazione di infografiche, preparate da una società di design (Design Science [29]) e tabelle scientifiche per facilitare l'interpretazione da parte di diverse parti interessate, compresi i non specialisti.

2.9 COINVOLGIMENTO DEL PAZIENTE E DEL PUBBLICO

Il team di studio comprende membri che sono stati colpiti da conseguenze di COVID-19 a lungo termine, compresi i membri di *Long COVID Support*, [10] un gruppo di sostegno ai pazienti di portata mondiale, con circa 40 000 membri.

Questi ultimi hanno contribuito attivamente allo sviluppo del protocollo dello studio, per indirizzare le domande di ricerca e l'interpretazione e la presentazione dei risultati e per comunicare i risultati a diversi pubblici. I risultati di questa LSR saranno diffusi a lunghi forum di pazienti COVID per la discussione e il feedback per informare le priorità e gli aggiornamenti della ricerca.

3. RISULTATI

Abbiamo identificato 6459 studi, di cui 39 hanno soddisfatto i criteri di inclusione ([file supplementare online 3](#)), tutti pubblicati in inglese. Di questi, 32 sono stati inclusi nella meta-analisi. I restanti studi includono singoli sintomi o imaging e diagnostica e sono presentati in modo narrativo.

3.1 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

La maggior parte degli studi erano ambientati in Europa (62%, 24/39), seguita dall'Asia (23%, 9/39), dal Nord America (8%, 3/39) e dal Medio Oriente 8% (3/39) (figura 1). Non c'era nessuno studio ambientato in un Paese a reddito medio-basso.

[30] La maggior parte erano studi di coorte (82%, 32/39), seguiti da studi trasversali (15%, 6/39) e uno studio caso-controllo (3%, 1/39). Questi studi presentano dati su 10 951 (range: 100-1733) persone in 12 paesi, di età compresa tra 9 mesi e 93 anni e il 48% (5206/10 951) erano donne.

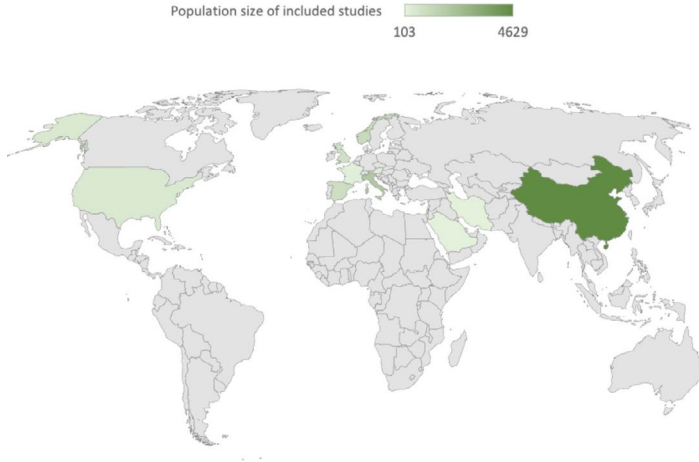


Figura 1. Mappa della distribuzione dello studio.

La mappa mostra la distribuzione globale degli studi identificati e il colore mostra la dimensione combinata della popolazione di studi per paese.

La maggior parte degli studi includeva adulti, mentre il 10% (4/39) includeva anche bambini. [31-34] Solo il 15% (6/39) degli studi ha riportato l'etnia dei partecipanti, [35-40] ma senza stratificazione. La tabella 1 presenta le caratteristiche degli studi inclusi.

Tabella 1. Caratteristiche dello studio

Studiare
Non ospedalizzato
Hopkins et al**58**

Klein et al**47**
Petersen et al**32**
Stavem et al**68**
Non ospedalizzati e ospedalizzati
Parente-Arias et al**55**
Venturelli et al**60**
Anastasio et al**41**
Einvik et al**67**
Jacobson et al**40**
Logue et al**35**
Mazza et al**70**
Rass et al**50**
Sonnweber et al**48**
Ospedalizzato
Alharthy et al**54**
Arnold et al**37**
Baricich et al**63**
Bellan et al**42**
Blanco et al**38**
Doyle et al**66**
Garrigues et al**65**
Gherlone et al**57**
Han et al**46**
Huang et al**56**
Zhang et al**31**
Lerum et al**61**
Méndez et al**49**
Nguyen et al**33**
Nugent et al**36**
Qin et al**53**
Qu et al**34**
Sibila et al**51**
Simani et al**59**

Suárez-Robles et al**64**
Sykes et al**39**
Taboada et al**62**
Weng et al**45**
Xiong et al**44**
Xu et al**43**
Zhang et al**52**

C, gruppo di controllo; M/M, lieve/moderato; NR, non riportato; P, prospettico; PCR, reazione a catena della polimerasi; R, retrospettivo; RT, trascrizione inversa; S/C, grave/critico; TLo, fattore di trasferimento del monossido di carbonio.

La maggior parte degli studi (67%, 26/39) erano coorti di pazienti ricoverati dopo la dimissione, il 10% (4/39) ha seguito persone non ricoverate, mentre il 23% (9/39) ha incluso entrambi (popolazioni ricoverate e non). Delle inclusioni in questa revisione, il 78% (8520/10 951) sono stati precedentemente ricoverati durante la fase acuta di COVID-19. Ventidue studi hanno incluso persone che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva durante la fase acuta. [31, 33-35, 37, 38, 40-55]

Il periodo di follow-up più lungo in qualsiasi studio era una media di 221,7 (SD: 10,9) giorni dopo l'esordio. Solo il 56% (22/39) degli studi ha specificato la gravità della COVID-19, [31, 33-35, 37, 38, 40-55] 31% (12/39) il trattamento ricevuto durante la fase acuta [36, 40, 41, 45, 46, 50, 53, 56-60] e il 62% (24/39) ha descritto i requisiti di supporto alla ventilazione. [36-42, 45, 46, 48-51, 53, 54, 56, 57, 60-66] Le comorbidità preesistenti sono state riportate nella maggior parte degli studi (85%, 33/39), con ipertensione e diabete più comunemente documentati. [33, 35-57, 59-63, 65, 67-69]

3.2 RISCHIO DI DISTORSIONE

Nel complesso, 12 studi sono stati valutati ad alto rischio di distorsione, 22 a rischio moderato e 5 a basso rischio di distorsione. La maggior parte degli studi aveva un alto rischio di distorsione per quanto riguarda la generalizzabilità dei loro risultati a una

popolazione con COVID-19 più ampia. Le valutazioni di alto rischio di distorsione erano più comuni per la validità esterna, con il punto 1 (rappresentazione della popolazione target) e il punto 3 (selezione casuale) che avevano le valutazioni di rischio di distorsione più alte (file [supplementare online 2](#)). Inoltre, il processo di reclutamento e i tassi di risposta spesso non erano ben descritti e diversi studi hanno applicato diversi metodi di raccolta dati. Sebbene molti studi abbiano applicato metodi di misurazione consolidati per valutare i partecipanti, la maggior parte non era progettata per rilevare i sintomi derivanti dalla COVID-19. Solo quattro studi includevano un gruppo di controllo per la comparazione. [35, 36, 43, 44]

3.3 SINTOMI E SEGNI

I pazienti affetti da COVID lunga riferiscono una vasta gamma di sintomi nuovi o persistenti, sia nella popolazione ospedalizzata che in quella non ospedalizzata. I sintomi sono stati ampiamente organizzati in “cluster” fisiologici ai fini della presentazione e dell’interpretazione di questa revisione (figura 2).

Long Covid symptoms and signs

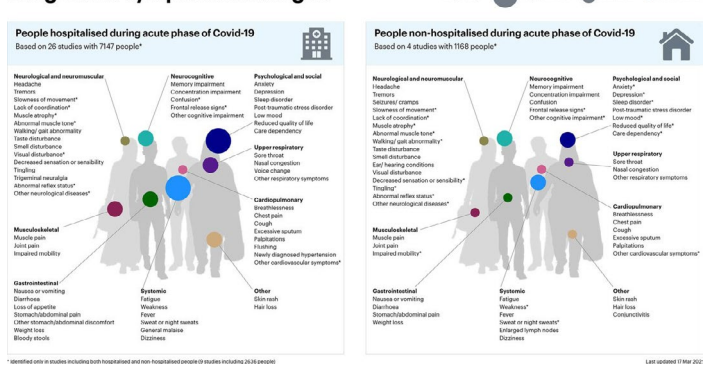


Figura 2. Segni e sintomi a lungo termine di COVID.

Ogni studio incluso nella nostra analisi aveva un obiettivo diverso. Alcuni autori si sono concentrati solo su una specialità,

come l'odontoiatria, o su un sintomo specifico, come la cognizione, rendendo difficile un'analisi comparativa. Anche tra quegli studi che hanno adottato un approccio ampio, la prevalenza dei sintomi era diversa. Allo stesso modo, la prevalenza dei sintomi più comunemente riportati variava notevolmente.

Entro queste limitazioni, abbiamo eseguito una meta-analisi dei sintomi e dei segni più comunemente riportati della COVID lunga. I sintomi più comunemente descritti (con prevalenza del 25% o superiore) erano debolezza (41%, 95% CI da 25,43 a 59,01), malessere generale (33%, 95% CI da 14,91 a 57,36), fatica (31%, 95% CI da 23,91 a 39,03), difficoltà di concentrazione (26%, 95% CI da 20,96 a 31,73) e dispnea (25%, 95% CI da 17,86 a 33,97). In tutti gli studi, il 37% (95% CI da 18,43 a 59,93) dei pazienti ha riportato una ridotta qualità della vita. Sebbene siano stati osservati alti valori di I2 (>80%), essi sono risultati da strette dispersioni nelle stime e da stime e IC ben separati tra gli studi ([file supplementare online 4](#)). Le differenze tra questi sintomi e l'eterogeneità al loro interno sono probabilmente dovute, in una certa misura, ad altri fattori (per esempio, impostazioni dello studio, popolazioni e diversi strumenti di misurazione utilizzati).

I pazienti hanno anche riferito una vasta gamma di sintomi e segni meno prevalenti, tra cui sudorazione, dolore al petto, mal di gola, ansia e mal di testa, tra gli altri. La prevalenza di questi sintomi era inferiore, di solito meno del 20%. La Figura 3 presenta la gamma di sintomi e segni documentati dai pazienti, includendo tutti gli studi.

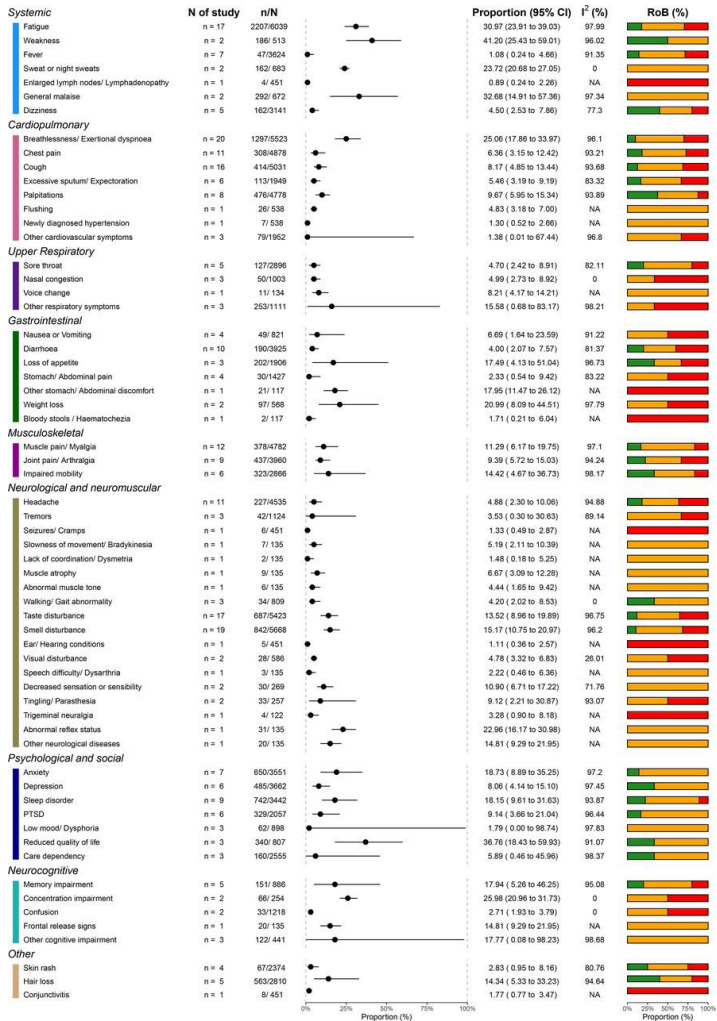


Figura 3. Segni e sintomi in tutti gli studi. RoB, rischio di distorsione [Risk of Bias].

La Figura 4 mostra questi dati per popolazione, compresi gli studi che hanno specificato coorti ospedalizzate e non ospedalizzate. Abbiamo anche eseguito analisi di sottogruppi in base al setting (ospedalizzato vs non ospedalizzato) e al tempo di fol-

low-up. In diversi sintomi e segni, l'eterogeneità dei risultati è risultata associata al livello di ospedalizzazione, all'impostazione dell'ospedale, all'ubicazione degli studi e ai tempi di follow-up utilizzando l'analisi dei sottogruppi (file supplementare online 5-8). Utilizzando la meta-regressione, la proporzione di pazienti di sesso femminile negli studi era positivamente associata al mal di testa e ai disturbi dell'olfatto e del gusto (file supplementare online 9), mentre la proporzione di pazienti in terapia intensiva negli studi era positivamente associata al dolore muscolare (file supplementare online 10). Nessuna differenza importante è stata trovata nelle analisi di sensibilità (file supplementare online 11-12). Le asimmetrie riscontrate nei diagrammi a imbuto suggeriscono distorsioni di segnalazione e scarsa qualità metodologica negli studi inclusi (file supplementare online 13).

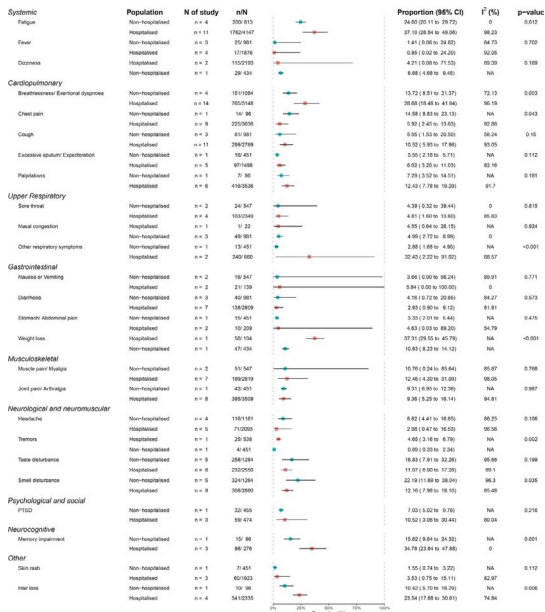


Figura 4. Segni e sintomi nelle coorti ospedalizzate e non ospedalizzate. Nota: I dati su segni e sintomi da studi con dati su coorti ospedalizzate o non ospedalizzate non includono studi con coorti miste senza sottocategorizzazione. PTSD, disturbo post-traumatico da stress [Post Traumatic diStress Disorder].

3.4 IMAGING E DIAGNOSTICA

Più studi hanno valutato le sequele polmonari e le prestazioni respiratorie attraverso visite ambulatoriali di follow-up (49%, 19/39). [31, 37-43, 46, 48, 49, 51-54, 56, 60, 61, 66] I risultati di imaging sono stati riportati nel 33% (13/39) [31, 37-39, 43, 46, 48, 52-54, 56, 61, 66] degli studi di coorte, con uno che includeva controlli [43] e uno con una popolazione che includeva bambini. [31] Gli autori hanno utilizzato tecniche di misurazione eterogenee con una tendenza osservata verso l'imaging innovativo, compresa l'intelligenza artificiale e l'ecografia *point-of-care*. [43, 54] Gli studi hanno riscontrato risultati anomali della TC, tra cui consolidamento, reticolazione, opacità residua di vetro smerigliato, ispessimento interstiziale e cambiamenti fibrotici. Alcuni di questi studi hanno presentato confronti tra i risultati iniziali della TC e quelli al follow-up, mostrando miglioramenti nelle misurazioni cliniche polmonari e risoluzioni radiologiche alle visite di follow-up. [37, 39, 46, 48, 54] Uno studio che ha valutato le complicazioni trombotiche in COVID-19 con un minimo di 90 giorni di follow-up dal ricovero in terapia intensiva ha trovato bassi tassi di tromboembolismo venoso associato all'ospedale dopo la dimissione. [66]

I test di funzionalità polmonare sono stati riportati nel 26% (10/39) degli studi, [37, 38, 41-43, 48, 49, 51, 53, 61] tra cui spirometria, capacità di diffusione, volume polmonare e test da sforzo. Questi studi hanno trovato prove di alterazione della funzione polmonare, più frequentemente una riduzione significativa del fattore di trasferimento del monossido di carbonio.

Uno studio ha valutato la funzione renale in persone con lesione renale acuta (AKI) associata a COVID-19 rispetto a persone con AKI non associata a COVID-19 e ha scoperto che l'AKI associata a COVID-19 era associata a un inferiore recupero dei reni durante il follow-up ambulatoriale. [36]

3.5 FATTORI DI RISCHIO

Nell'analisi della letteratura abbiamo cercato di produrre una meta-analisi dei fattori di rischio per la COVID lunga. Abbiamo trovato una notevole diversità di fattori di rischio riportati, tra cui età, sesso, comorbidità, etnia e gravità della fase acuta.

Diverse coorti (64%, 25/39) hanno valutato se esisteva un'associazione tra la gravità della COVID-19 iniziale, compreso il carico di sintomi, il livello di assistenza ospedaliera, la necessità di ventilazione meccanica e il rischio di conseguenze persistenti. Un'associazione tra sesso femminile e rischio di COVID lunga è stata notata anche in studi longitudinali (20,5%, 8/39), così come l'associazione tra presenza di comorbidità, [40, 55, 57, 63, 68, 70] età crescente [32, 34, 50, 55, 62, 63] ed etnia minoritaria, [40, 67] con COVID lunga e rischio di COVID lunga.

Le limitazioni della base di prove esistenti e l'incoerenza dei risultati riportati impediscono di trarre conclusioni certe in questo momento. Piuttosto, abbiamo riassunto le associazioni significative riportate fino ad oggi ([file supplementare online 14](#)) e suggeriamo che queste associazioni siano esplorate in studi prospettici controllati.

4. DISCUSSIONE

Il nostro lavoro rappresenta la revisione più completa delle prove riguardanti la COVID lunga ad oggi esistente. Fino al 17 marzo 2021, questa LSR cattura l'ampiezza dei sintomi persistenti riportati in 39 studi, in oltre 10 000 persone. Questi dati suggeriscono che la COVID lunga è una sindrome che colpisce sia le persone precedentemente ospedalizzate che quelle non ospedalizzate, e che è caratterizzata da una marcata stanchezza, debolezza, malessere generale, dispnea e difficoltà di concentrazione che dura per un periodo di tempo prolungato. Oltre a questi sintomi comuni, c'è una vasta gamma di sintomi secondari. I risultati di questa revisione mostrano sintomi e prevalenza allineati alle conoscenze attuali sulla COVID lunga. Uno studio di coorte

dell'*Office for National Statistics* (ONS), che include la partecipazione al controllo, riporta che i sintomi più comuni che persistono per 12 o più settimane includono affaticamento (8,3%), mal di testa (7,2%), tosse (7%) e mialgia (5,6%). [7]

Attualmente una comprensione più profonda della COVID lunga è limitata dalla poca letteratura pubblicata. Gli studi inclusi nella nostra revisione erano altamente eterogenei a causa delle differenze nei loro disegni di studio, impostazioni, popolazioni, tempo di follow-up e metodi di accertamento dei sintomi. Inoltre, gli studi hanno usato una terminologia incoerente per descrivere i sintomi e hanno limitato i dettagli e la stratificazione sulle comorbidità preesistenti, la gravità della COVID-19 e i metodi di trattamento. Questa incoerenza e lo scarso numero di casi riportati spiegano in parte l'alto grado di variabilità osservato. La mancanza di studi caso-controllo impedisce di attribuire i sintomi unicamente alla COVID-19; sono necessari studi prospettici più ampi con gruppi di controllo abbinati. Notiamo che ci sono grandi e robusti studi di coorte prospettici di pazienti ospedalizzati [71] e persone non ospedalizzate. [72] Contemporaneamente, sono in corso studi qualitativi per esplorare meglio l'esperienza dei pazienti COVID sul lungo termine. [73]

I risultati hanno identificato diverse lacune e priorità nella ricerca. La maggior parte delle coorti di COVID lunga è stata condotta in Europa occidentale su pazienti recentemente dimessi dall'ospedale. C'è una scarsità di prove sugli effetti a lungo termine della COVID-19 nei Paesi a basso-medio reddito e nelle persone che non sono state ricoverate. Allo stesso modo, non sono stati identificati studi incentrati sui bambini, nonostante le prove che dimostrano che anche i bambini e i giovani sono colpiti dalla COVID lunga. [74] Inoltre, nessuno studio ha stratificato per etnia, un importante fattore di rischio per la fase acuta.

La nostra revisione evidenzia anche la necessità di strumenti di ricerca standardizzati per la COVID-19 e validati per armonizzare la raccolta dei dati, migliorare la qualità e ridurre la variabilità dei rapporti. Per esempio, la fatica è uno dei sintomi più comunemente riportati nella COVID lunga. Tuttavia, il sintomo

da solo non è chiaramente definito ed è aperto a diverse interpretazioni, quindi richiede uno strumento convalidato come la *Visual Analogue Scale*, scala graduata della fatica per un'analisi robusta, oggettiva e comparativa. ISARIC ha sviluppato strumenti di ricerca ad accesso libero disponibili per i siti a livello globale per facilitare la standardizzazione della raccolta dei dati, l'analisi e l'interpretazione per adulti e bambini di ogni età. [75] Sosteniamo l'uso più ampio di questo strumento così come le iniziative per standardizzare le misurazioni per la COVID lunga.

Allo stesso modo, il nostro studio evidenzia la necessità di ulteriori ricerche per raffinare le numerose definizioni di casi provvisori in circolazione e caratterizzare con precisione la COVID lunga, compresi i potenziali impatti delle varianti di preoccupazione e della vaccinazione sulla COVID lunga.

Poiché si tratta di una LSR, i temi emergenti da questa prima versione orienteranno i futuri aggiornamenti. La LSR sarà aggiornata periodicamente, man mano che nuove ricerche saranno pubblicate a livello internazionale, al fine di fornire informazioni pertinenti e aggiornate per i medici, i pazienti, i ricercatori, i decisori politici e i responsabili dei servizi sanitari. I cambiamenti di versione saranno identificati e i rapporti precedenti saranno archiviati.

5. CONCLUSIONE

Questa LSR riassume le prove pubblicate sullo spettro dei sintomi e delle conseguenze associate alla COVID-19 a lungo termine (al 17 marzo 2021). È chiaro che la COVID lunga colpisce diverse popolazioni, con diverse sintomatologie. I nostri risultati suggeriscono che questa sindrome multiorgano è caratterizzata da stanchezza, debolezza, malessere, dispnea e difficoltà di concentrazione, tra gli altri sintomi meno frequenti. Attualmente, le prove disponibili sono limitate e soggette a distorsioni. Gli effetti a lungo termine della COVID-19, sia negli individui ospedalizzati che in quelli non ospedalizzati, compresi i bambini e le po-

polazioni a rischio, dovrebbero essere una priorità per la ricerca futura utilizzando disegni di studio standardizzati e controllati. È necessaria una ricerca robusta per caratterizzare e definire la COVID lunga e identificare i fattori di rischio e l'eziologia sottostante, al fine di orientare la prevenzione, la riabilitazione, la gestione clinica e della salute pubblica per migliorare il recupero e gli esiti della COVID-19 a lungo termine. Questa LSR sarà aggiornata ogni 6 mesi circa, man mano che emergeranno nuove prove, per un massimo di 2 anni.

6 – RACCOMANDAZIONI PER RICONOSCERE, DIAGNOSTICARE E GESTIRE LA LONG-COVID: UNO STUDIO DELPHI

Tratto e tradotto da

Martine Nurek, Clare Rayner, Anette Freyer, Sharon Taylor, Linn Järte, Nathalie MacDermott e Brendan C Delaney. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study, *British Journal of General Practice* 2021; 71 (712): e815-e825.



DOI: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0265>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

La ‘sindrome post COVID-19’ è un termine generico per indicare una malattia complessa e multisistemica che segue un’infezione acuta da COVID-19 immediatamente o dopo un certo periodo di tempo dalla guarigione apparente, indipendentemente dalla gravità. I termini “*long COVID*” (Regno Unito) e “*long-haulers*” (Stati Uniti) sono stati adottati da gruppi di pazienti quando le persone si sono riunite per confrontare le loro esperienze. [1] Gran parte della pubblicità e della propaganda è stata fatta intorno al termine ‘long COVID’; tuttavia, l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e SNOMED International hanno adottato il termine ‘post COVID-19 condition’. Il termine ‘long COVID’ è usato in questo articolo, ma gli autori accettano che la terminologia medica possa continuare ad essere ‘post COVID-19 condition’ o ‘post-acute sequelae of SARS-CoV-2’ negli USA.

Si stima che oltre 1 milione di persone nel Regno Unito (popolazione: 66 milioni) stia attualmente convivendo con una COVID lunga (sintomi prolungati a ≥ 4 settimane). [2] Non sono disponibili dati simili per altri Paesi, ma è probabile che i numeri siano proporzionati, che pone una pressione enorme e immediata sui servizi sanitari di tutto il mondo. Le condizioni associate devono ancora essere completamente delineate, ma alcuni esempi sono inclusi nel *Box 1.3* La malattia ha comunemente un modello imprevedibile, recidivante-remittente con condizioni associate significative che spesso appaiono da settimane a mesi nel corso della malattia. Si consiglia quindi un alto indice di sospetto e una bassa soglia per il rinvio a specialisti delle cure secondarie o a centri di long COVID gestiti da medici con capacità diagnostiche, a seconda della disponibilità locale.

- Miocardite o pericardite
- Angina microvascolare
- Aritmie cardiache, tra cui tachicardia sinusale inappropriata, flutter atriale, fibrillazione atriale ed elevato carico di ectopie ventricolari
- Disautonomia, compresa la sindrome da tachicardia posturale (ortostatica) (PoTS)
- Attivazione dei mastociti, compresi orticaria, angioedema e intolleranza all'istamina
- Malattia polmonare interstiziale
- Malattia tromboembolica (per esempio, emboli polmonari, microtrombi o trombosi venosa cerebrale)
- Mielopatia, neuropatia e disturbi neurocognitivi
- Insufficienza renale
- Diabete di nuova insorgenza e tiroidite
- Epatite ed enzimi epatici anormali
- Disturbi gastrointestinali persistenti, compresi bruciore di stomaco, diarrea e perdita di appetito
- Allergie e anafilassi di nuova insorgenza
- Disfonia

Box 1. - Esempi noti di condizioni associate a una lunga COVID

Nel dicembre 2020, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) britannico ha prodotto delle “linee guida sintetiche”, [4] in concomitanza con il lancio di cliniche comunitarie e specialistiche per la COVID lunga. La discussione tra una comunità online di medici con COVID lunga (membri del gruppo ‘UK doctors #longcovid’ su Facebook) ha subito messo in luce che c’era un divario pratico tra la *best practice* della cura clinica e l’approccio cauto e basato sull’evidenza adottato dal NICE (a sua volta limitato dalla scarsità di prove riguardanti lo studio e il trattamento di questa nuova malattia). [5] In tali circostanze particolari, è necessario rivolgersi all’esperienza clinica durante il 2020 come guida per la gestione della COVID lunga. I clinici con esperienza vissuta della condizione sono stati determinanti nell’aiutare a definire il problema, e i gruppi di auto-aiuto “medico-paziente esperto” rimangono una risorsa vitale nel fornire consigli alla comunità clinica.

Come interpretare questi dati

C’è un bisogno urgente di ideare percorsi clinici e linee guida per la COVID lunga, che si pensa colpisca il 10% delle persone con diagnosi di COVID-19. In assenza di ricerche conclusive per guidare la pratica clinica, i “medici-pazienti esperti” (cioè i medici con COVID lunga e quelli coinvolti in centri emergenti) sono una fonte di esperienza professionale. Utilizzando una solida metodologia di consenso (il processo Delphi), sono state ricavate 35 raccomandazioni chiare e pratiche per assistere nell’organizzazione dei centri, nella diagnosi e nella gestione dei pazienti con COVID lunga. Sono necessarie cliniche multidisciplinari guidate da medici, poiché le conseguenze gravi cardiovascolari, neurocognitive, respiratorie e immunitarie possono presentarsi solo con sintomi aspecifici.

Per trovare, organizzare e diffondere queste conoscenze sono stati utilizzati dei solidi metodi basati sul consenso per ricavare raccomandazioni per le migliori pratiche nel riconoscimento, indagine e nella gestione della COVID lunga. Queste raccomandazioni sono destinate a guidare i medici generalisti che forniscono la supervisione medica di un centro ambulatoriale di COVID lunga e che hanno accesso a referti specialistici se necessario.

METODO

SELEZIONE DEL PANEL

Un panel Delphi dovrebbe essere composto da esperti nell'area di interesse. Nella COVID lunga si sta sviluppando una competenza basata sull'esperienza. Gli studi di ricerca hanno iniziato solo di recente a ricevere finanziamenti, ma i medici interessati alla COVID lunga hanno portato avanti nell'ultimo anno una discussione dinamica sui social media, evidenziando nuovi casi riportati, studi importanti e potenziali progressi clinici. Molti di questi medici sono coinvolti nella ricerca e/o nella pubblicazione di articoli. Oggi abbiamo un gruppo di esperti adeguato, formato da un gruppo di medici con esperienza di COVID lunga, combinato con clinici del Regno Unito (di varie specialità) coinvolti nella gestione della COVID lunga. [6]

Un appello per i membri del panel è stato lanciato sul gruppo di supporto 'UK doctors #longcovid', ospitato dal social network Facebook. Questo è un gruppo chiuso, riservato ai medici del Regno Unito con un interesse per la COVID lunga, molti dei quali vedono pazienti con COVID lunga, oppure che hanno vissuto la condizione (attualmente, circa 1100 membri). Ai medici interessati a far parte del gruppo è stato chiesto di fornire il loro indirizzo e-mail tramite messaggio diretto. Per assicurare la rappresentanza di tutte le specialità rilevanti, gli esperti specialisti conosciuti dagli autori sono stati contattati direttamente (via e-mail) e invitati ad unirsi al panel.

IL PROCESSO DELPHI

Il presente studio Delphi comprendeva tre fasi, descritte qui di seguito.

[Identificazione iniziale degli oggetti](#)

Dopo la pubblicazione delle linee guida sintetiche del NICE [4] e di una 'revisione in corso' da parte dell'Istituto nazionale britannico per la ricerca sanitaria (NIHR), [7] gli autori di questo articolo hanno generato una lista di potenziali raccomandazioni ('item') per coprire problemi clinici comuni che non sono stati completamente affrontati nella guida NICE. Questi sono stati selezionati in una serie di riunioni di Zoom fino a creare 33 *statement* [frasi che descrivevano una raccomandazione]. I membri del panel avevano tutti visto la revisione NIHR e la guida NICE, avevano seguito la letteratura di ricerca e, cosa più importante in questo caso, possedevano un'esperienza clinica in evoluzione.

[Fase 1](#)

Ai membri del panel è stato inviato un link a un questionario online (tramite Qualtrics) con la richiesta di rispondere entro 4 giorni. Cliccando sul link, hanno fornito le loro informazioni di contatto (nome, indirizzo e-mail), le loro qualifiche (specialità, anno di qualifica) e il consenso a partecipare allo studio Delphi (è stato chiarito che i risultati sarebbero stati pubblicati sotto forma di un articolo scientifico redatto dal panel nel suo complesso, e che ogni membro del panel avrebbe avuto l'opportunità di rivedere l'articolo prima della presentazione). In seguito, hanno letto una breve introduzione dei processi di studio e una definizione di COVID lunga (con esempi). [3] Hanno poi indicato il grado di accordo con ciascuno dei 33 item iniziali (presentati in sequenza) su una scala Likert a cinque punti (1 = «fortemente in disaccordo», 2 = «in disaccordo», 3 = «né in accordo né in disaccordo», 4 = «in accordo», 5 = «fortemente in accordo»). Sono stati anche incoraggiati a commentare ogni voce in una casella

di testo libero, in particolare se erano in disaccordo con la voce. I punteggi e i commenti sono stati scaricati da Qualtrics (dal primo autore), resi anonimi e riassunti (dal primo autore), e fatti circolare agli altri autori incaricati di facilitare la revisione e il riesame degli articoli.

I punti che hanno ottenuto una risposta di «fortemente d'accordo», «d'accordo», o «né d'accordo né in disaccordo» dal 90% o più dei membri del gruppo sono stati considerati in consenso. Gli item con consenso sono stati soggetti a piccole modifiche solo per il senso. Se erano necessari emendamenti più sostanziali, l'item è stato rielaborato sulla base dei commenti del panel e ritestato nella Fase 2, insieme agli item che non hanno ottenuto consenso inizialmente.

Fase 2

Gli intervistati che hanno partecipato alla Fase 1 hanno ricevuto via e-mail un link a un secondo questionario Qualtrics (Fase 2), con la richiesta di rispondere entro 5 giorni. Come nella Fase 1, hanno indicato il loro livello di accordo con le voci presentate in sequenza (modificate dalla Fase 1 o aggiunte di recente alla Fase 2) usando la scala Likert a cinque punti e fornendo commenti. Gli elementi che hanno raggiunto il consenso sono stati inclusi nella lista finale delle raccomandazioni (con piccole modifiche come prima per riflettere il feedback dei partecipanti). I punti che non hanno raggiunto il consenso non sono stati inclusi nella lista finale.

RISULTATI

CARATTERISTICHE DEL PANEL

Trentasette medici hanno risposto all'appello su Facebook e hanno ricevuto via e-mail un link alla Fase 1; di questi, 29 (78%) lo hanno completato. Ad altri otto medici coinvolti nella gestione della COVID lunga (noti al team di ricerca) è stato inviato

per e-mail un link alla Fase 1; di questi, quattro (50%) lo hanno completato e quattro (50%) erano troppo occupati con il lavoro della COVID acuta. Tutti i medici che hanno completato la Fase 1 hanno completato anche la Fase 2 (cioè, nessun medico era assente al follow-up).

Il panel comprendeva quindi 33 medici del Regno Unito, che rappresentavano un'ampia gamma di specialità (Figura 1). Il numero mediano di anni dalla specializzazione era 21 (range 0-41). Ventinove (88%) sono stati reclutati tramite i social media e quattro (12%) tramite e-mail diretta. Ventinove (88%) avevano esperienza di COVID lunga e cinque (15%) erano medici che fornivano cure per COVID lunga.

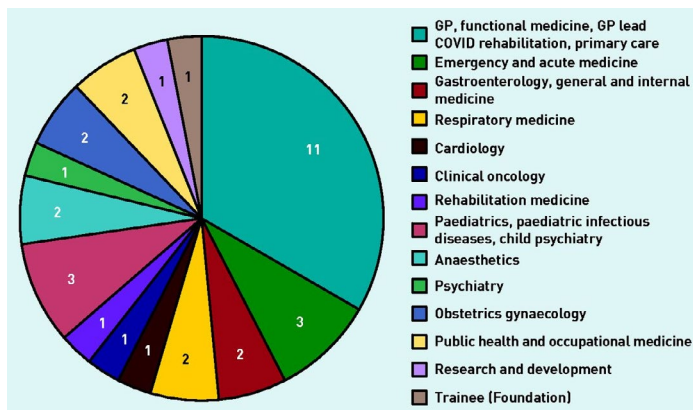


Figura 1. *Numero di esperti del panel, per specializzazione.*

FASE 1

La raccolta dei dati ha avuto luogo in un periodo di 9 giorni (dal 24 gennaio al 1° febbraio 2021). Tutti i 33 *statement* hanno ottenuto il consenso. Di questi, 18 non hanno richiesto modifiche minori e sono stati inclusi nell'elenco finale delle raccomandazioni (Tabella supplementare S1: Fase 1, testo blu). I restanti 15 hanno richiesto un lavoro più sostanziale: 13 sono stati modificati per riflettere il feedback dei membri del panel (Tabella

supplementare S1: Fase 1, testo verde) e due sono stati esclusi (Tabella supplementare S1: Fase 1, testo rosso). Una delle voci escluse è stata considerata valida (voce 38); l'altra è stata fortemente contrastata da uno specialista titolato a farlo (in ambito respiratorio) (voce 39).

FASE 2

I dati della Fase 2 sono stati raccolti in un periodo di 6 giorni (dall'11 febbraio al 16 febbraio 2021). Dei 19 *statement* presentati, 13 sono stati modificati dalla Fase 1 e sei sono stati aggiunti ex novo (di solito per separare la diagnosi e il trattamento quando uno *statement* della Fase 1 aveva affrontato entrambi). Diciotto *statement* hanno raggiunto il consenso; di questi, 17 sono stati aggiunti alla lista finale delle raccomandazioni (Tabella supplementare S1: Fase 2, testo blu) e uno è stato escluso (Tabella supplementare S1: Fase 2, *statement* 36): era superfluo rispetto a un altro *statement* che aveva ottenuto un accordo migliore (accordo per il numero 36 = 97% rispetto all'accordo per il numero 20 = 100%). Una voce non ha ottenuto il consenso (voce 37, accordo = 64%) e gli autori responsabili hanno ritenuto che non avrebbe potuto essere raggiunto; quindi, anche questo *statement* è stato escluso. La *Figura 1* supplementare mostra graficamente i risultati del processo Delphi.

ELENCO FINALE DELLE RACCOMANDAZIONI

La lista finale comprende 35 raccomandazioni: sei relative all'organizzazione della clinica (*Box 2*), 13 alla diagnosi del disturbo sottostante (*Box 3*), e 16 alla gestione (*Box 4 e 5*). Per una lista completa e stampabile delle raccomandazioni, vedere il Box S1 supplementare. [8-14]

1. Considerare come affetti da long COVID i pazienti con una diagnosi clinica di COVID-19 secondo i criteri dell'OMS [8] o un'anamnesi positiva al test con sintomi nuovi o fluttuanti inclusi, ma non limitati a dispnea, dolore al petto, palpitazioni, tachicardia inappropriata, respiro sibilante, stridore, orticaria, dolore addominale, diarrea, artralgia, nevralgia, disfonia, affaticamento, compreso l'affaticamento neurocognitivo, deterioramento cognitivo, piressia prolungata e neuropatia che si verificano oltre le 4 settimane dall'infezione iniziale (fortemente d'accordo = 19, 58%; d'accordo = 11, 33%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; in disaccordo = 2, 6%; fortemente in disaccordo = 1, 3%).
2. I centri per la long Covid multispecialistici dovrebbero essere guidati da un medico con conoscenza ed esperienza interspecialistica nella gestione di questa malattia (fortemente d'accordo = 29, 88%; d'accordo = 2, 6%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 1, 3%).
3. Considerare indagini personalizzate, gestione e pianificazione della riabilitazione attraverso un servizio di valutazione multidisciplinare della long COVID, in linea con la situazione locale. Privilegiare inizialmente le valutazioni e le diagnosi guidate dal medico, e considerare gli altri professionisti della salute, compresi la figura aggiunta del fisioterapista e del terapeuta occupazionale (fortemente d'accordo = 23, 70%; d'accordo = 8, 24%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 1, 3%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
4. È inappropriato che i centri per la long COVID siano guidati da specialisti della salute mentale, per esempio, IAPT [*Improved Access to Psychological Therapy*, accesso migliorato alla terapia psicologica], psicologi clinici o sanitari. Essi possono essere utili nel supportare il team multi-specialità ma non hanno l'esperienza per indagare e gestire potenziali danni d'organo (fortemente d'accordo = 27, 82%; d'accordo = 5, 15%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
5. Tutti i minori di 18 anni hanno bisogno di accedere a servizi simili gestiti da specialisti pediatrici che sappiano come le presentazioni e i trattamenti differiscono dagli adulti e con uno stretto collegamento con la scuola (fortemente d'accordo = 26, 79%; d'accordo = 7, 21%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; non d'accordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
6. I pazienti con concomitanti problemi di salute mentale dovrebbero avere lo stesso accesso alle cure mediche di un paziente senza difficoltà di salute mentale e non dovrebbero essere allontanati dai servizi (fortemente d'accordo = 28, 85%; d'accordo = 5, 15%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; non d'accordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).

Box 2. Raccomandazioni relative all'organizzazione della clinica (domande da 1 a 6)

Approccio generale

7. In una persona con COVID lunga, i sintomi di possibili problemi non legati alla COVID-19 dovrebbero essere indagati e riferiti secondo le linee guida locali. La COVID lunga da sola non è una diagnosi sufficiente a meno che non siano state escluse altre cause (*fortemente d'accordo* = 21, 64%; *d'accordo* = 8, 24%; *né d'accordo né in disaccordo* = 2, 6%; *in disaccordo* = 1, 3%; *fortemente in disaccordo* = 1, 3%).
8. Effettuare una valutazione dal vivo che includa un'anamnesi e un esame approfonditi, considerare altre diagnosi non correlate alla COVID-19 e misurare l'emocromo completo, la funzione renale, la proteina C-reattiva, il test di funzionalità epatica, la funzione tiroidea, l'emoglobina A1c (HbA1c), la vitamina D, il magnesio, la B12, i folati, la ferritina e le indagini sulla struttura ossea (*fortemente d'accordo* = 24, 73%; *d'accordo* = 9, 27%; *né d'accordo né in disaccordo* = 0, 0%; *non d'accordo* = 0, 0%; *fortemente in disaccordo* = 0, 0%).

Respiratorio

9. In quelli con sintomi respiratori, considerare la radiografia del torace in una fase iniziale. Con la consapevolezza che un aspetto normale non esclude la patologia respiratoria (*fortemente d'accordo* = 27, 82%; *d'accordo* = 4, 12%; *né d'accordo né in disaccordo* = 1, 3%; *in disaccordo* = 1, 3%; *fortemente in disaccordo* = 0, 0%).
10. Essere consapevoli che la spirometria semplice può essere normale ma i pazienti possono avere difetti di diffusione indicativi di cicatrici, embolie polmonari croniche o microtrombi. Considerare l'invio a uno specialista in ambito respiratorio per un test completo della funzione polmonare (*fortemente d'accordo* = 23, 70%; *d'accordo* = 10, 30%; *né d'accordo né in disaccordo* = 0, 0%; *in disaccordo* = 0, 0%; *fortemente in disaccordo* = 0, 0%).
11. Misurare la saturazione dell'ossigeno a riposo e dopo un breve test da sforzo adeguato all'età nelle persone con dispnea e inviare a ulteriori indagini se ipossiemico o se qualsiasi desaturazione su esercizio (*fortemente d'accordo* = 17, 52%; *d'accordo* = 14, 42%; *né d'accordo né in disaccordo* = 2, 6%; *non d'accordo* = 0, 0%; *fortemente in disaccordo* = 0, 0%).

Cardiaco

12. Considerare la possibilità di una causa cardiaca della dispnea (fortemente d'accordo = 27, 82%; d'accordo = 5, 15%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 1, 3%).
13. Essere consapevoli che un D-dimero normale può non escludere la tromboembolia, soprattutto in un contesto cronico, e l'invio ad ulteriori indagini è quindi indicato se c'è un sospetto clinico di emboli polmonari. Inoltre, essere consapevoli che il tromboembolismo può verificarsi in qualsiasi fase durante il corso della malattia (fortemente d'accordo = 26, 79%; d'accordo = 6, 18%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
14. Nei pazienti con tachicardia inappropriata e/o dolore toracico, eseguire elettrocardiogramma, troponina, monitoraggio Holter ed ecocardiografia. Essere consapevoli che la miocardite e la pericardite non possono essere escluse sulla base della sola ecocardiografia (fortemente d'accordo = 22, 67%; d'accordo = 8, 24%; né d'accordo né in disaccordo = 2, 6%; in disaccordo = 1, 3%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
15. Nei pazienti con dolore toracico, un consulto con la cardiologia per una risonanza magnetica cardiaca può essere indicato in un eco normale per escludere miopericardite e angina microvascolare (fortemente d'accordo = 25, 76%; d'accordo = 6, 18%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; non d'accordo = 1, 3%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
16. Nei pazienti con palpitazioni e/o tachicardia, considerare la disfunzione autonoma (fortemente d'accordo = 25, 76%; d'accordo = 7, 21%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 1, 3%).

Altri

17. Nei pazienti con orticaria, congiuntivite, affanno, tachicardia inappropriata, palpitazioni, mancanza di respiro, bruciore di stomaco, crampi addominali o gonfiore, diarrea, disturbi del sonno o affaticamento neurocognitivo [9], considerare il disturbo dei mastociti (fortemente d'accordo = 15, 46%; d'accordo = 14, 42%; né d'accordo né in disaccordo = 4, 12%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
18. Nei pazienti con difficoltà cognitive sufficienti a interferire con il lavoro o il funzionamento sociale, considerare la valutazione neurocognitiva (fortemente d'accordo = 23, 70%; d'accordo = 9, 27%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; in disaccordo = 1, 3%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
19. Nei pazienti con gonfiore articolare e artralgia, considerare una diagnosi di artrite reattiva o di una nuova malattia del tessuto connettivo e indagare, oltre a considerarlo un'azione appropriata (fortemente d'accordo = 20, 61%; d'accordo = 12, 36%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; non d'accordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).

Uno dei livelli di magnesio può non essere disponibile nella medicina generale.

Box 3. - Raccomandazioni relative alla diagnosi dei disturbi sottostanti (domande da 7 a 19)

20. Per i pazienti con affaticamento e peggioramento dei sintomi da ore a giorni dopo un'attività, enfatizzare l'importanza di una fase iniziale di convalescenza seguita da un'attenta stimolazione e riposo (fortemente d'accordo = 27, 82%; d'accordo = 6, 18%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; non d'accordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
21. Supportare i pazienti nel rendersi conto che il recupero atteso verrà probabilmente prolungato, con un possibile ritardo del rientro al lavoro (fortemente d'accordo = 24, 73%; d'accordo = 9, 27%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
22. Sostenere ulteriormente i pazienti indirizzandoli verso le risorse disponibili per loro, quali ad esempio: gestione dell'aggravarsi dei sintomi post-esercizio, stimolazione dell'attività, agopuntura, gestione specifica della diagnosi come rilevante (fortemente d'accordo = 14, 42%; d'accordo = 16, 49%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 2, 6%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
23. Fornire ai pazienti indicazioni per la gestione, la certificazione di malattia e la consulenza finanziaria. Discutere con il paziente se la certificazione di malattia indicherà la COVID lunga come diagnosi (fortemente d'accordo = 26, 79%; d'accordo = 6, 18%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
24. I medici dovrebbero assicurarsi che lo stato occupazionale dei pazienti con COVID lunga venga registrato (dentro/fuori dal lavoro, part-/full-time, studente) (fortemente d'accordo = 25, 76%; d'accordo = 8, 24%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; non d'accordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
25. Seguire regolarmente i pazienti per monitorare i progressi da una prospettiva biopsicosociale e occupazionale completa (fortemente d'accordo = 19, 58%; d'accordo = 13, 39%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
26. Incoraggiare la segnalazione di nuovi sintomi (attesi) e l'aspettativa di un decorso con alti e bassi (fortemente d'accordo = 25, 76%; d'accordo = 8, 24%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
27. Considerare la possibilità di contribuire con i dati dei pazienti alla ricerca sulla COVID lunga, usando il modulo WHO *Case Report Form* o simile [10] (fortemente d'accordo = 22, 67%; d'accordo = 9, 27%; né d'accordo né in disaccordo = 2, 6%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).

Box 4. - Raccomandazioni relative alla gestione: approccio generale (domande da 20 a 27)

28. Bisognerebbe suggerire ai pazienti con sintomi cardiaci di limitare la loro frequenza cardiaca al 60% della massima (di solito circa 100-110 battiti al minuto) e di sottoporsi ad almeno un elettrocardiogramma e un ecocardiogramma prima di iniziare l'esercizio. Il test da sforzo supervisionato dovrebbe essere preso in considerazione per questo gruppo di pazienti in quanto potrebbero avere una pericardite e l'esercizio comporta il rischio di aritmia e di peggioramento della funzione cardiaca [11] (fortemente d'accordo = 16, 49%; d'accordo = 14, 42%; né d'accordo né in disaccordo = 2, 6%; non d'accordo = 1, 3%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
29. Per la disfunzione autonoma, compresa la sindrome da tachicardia ortostatica posturale (PoTS [*Postural orthostatic Tachycardia Syndrome*]), considerare prima l'aumento di liquidi, sali, calze compressive e riabilitazione specifica [12] (fortemente d'accordo = 18, 55%; d'accordo = 13, 39%; né d'accordo né in disaccordo = 2, 6%; non d'accordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
30. Se la terapia non farmacologica produce PoTS o una risposta nulla o inadeguata, sono da considerare beta-bloccante, ivabradina, o fludrocortisone (con pressione sanguigna e monitoraggio della risposta) (fortemente d'accordo = 18, 55%; d'accordo = 13, 39%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; non d'accordo = 1, 3%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
31. Nei pazienti con possibile disturbo dei mastociti, considerare una prova di 1 mese di trattamento medico iniziale e consigli alimentari. Per questa indicazione è comunemente usata una dose di antistaminici più alta di quella standard. Se l'effetto è parziale, considerare l'aggiunta di un trattamento di secondo livello come il montelukast, nonché l'invio a specialisti in allergologia o immunologia [13,14] (fortemente d'accordo = 17, 52%; d'accordo = 14, 42%; né d'accordo né in disaccordo = 2, 6%; non d'accordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
32. Essere consapevoli che le reazioni avverse ai farmaci sono più comuni nei pazienti con disturbo dei mastociti, per esempio, agli antibiotici beta-lattamici, ai farmaci antinfiammatori non steroidei, alla codeina, alla morfina o alla buprenorfina (fortemente d'accordo = 17, 52%; d'accordo = 13, 39%; né d'accordo né in disaccordo = 3, 9%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
33. Per il disturbo del pattern respiratorio, considerare la fisioterapia specialistica e/o l'uso di terapie alternative come la respirazione pranayama e la meditazione (fortemente d'accordo = 12, 36%; d'accordo = 14, 42%; né d'accordo né in disaccordo = 4, 12%; in disaccordo = 3, 9%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
34. Nei pazienti che esprimono angoscia, umore significativamente basso, ansia, o sintomi di disturbo da stress post-traumatico, considerare la valutazione della salute mentale (fortemente d'accordo = 20, 61%; d'accordo = 13, 39%; né d'accordo né in disaccordo = 0, 0%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 0, 0%).
35. È comune ricorrere ad integratori da banco, come la vitamina C, D, niacina (acido nicotinico), e quercetina. Bisogna essere consapevoli delle interazioni farmacologiche significative, come con la niacina o la quercetina (fortemente d'accordo = 21, 64%; d'accordo = 10, 30%; né d'accordo né in disaccordo = 1, 3%; in disaccordo = 0, 0%; fortemente in disaccordo = 1, 3%).

Box 5. - Raccomandazioni relative alla gestione: condizioni specifiche (domande da 28 a 35)

[Raccomandazioni relative all'organizzazione della clinica \(Box 2\)](#)

COVID-19 è una nuova condizione con una crescente evidenza di gravi conseguenze a lungo termine, comprese le malattie cardiache, respiratorie e renali, il diabete di nuova insorgenza e l'eccesso di decessi riportati. [15] Non si può quindi presumere che i pazienti soffrano di un affaticamento post-virale autolimitante e che la riabilitazione sia sufficiente. Tuttavia, il contributo di fisioterapisti esperti e terapeuti occupazionali che hanno familiarità con la sindrome è un aspetto importante della cura dei pazienti con la COVID lunga. [16,17] I pazienti richiedono un approccio clinico olistico che dia priorità all'indagine della potenziale patologia fisica. [3,18] Il clinico principale dovrebbe essere un medico, *“esperto nei disturbi multisistemici”*, che lavora su più discipline e che è in grado di parlare dei pazienti a specialisti. Una persona sottoposta a questo test, che gestisce una clinica long-COVID, ha notato l'importanza di *“un facile accesso all'input multispecialistico senza essere mandati in tanti posti diversi (per esempio, tramite MDT [team multidisciplinare] post COVID multispecialistico)”* e un'altra che *“cliniche di consulenti isolate (senza MDT completo) non funzioneranno”*.

La COVID lunga non è un problema primario della salute mentale, ma gli specialisti della salute mentale come i neuropsichiatri possono offrire un ruolo di supporto al MDT. Gli aspetti psicologici della malattia dovrebbero essere gestiti come parte del processo di recupero, ma non visti come l'obiettivo primario del trattamento. [3,4] I membri del panel sono stati chiari sul fatto che non dovrebbe esistere alcuna discriminazione nel trattamento dei pazienti con preesistenti difficoltà di salute mentale per quanto riguarda la parità di accesso alle cure per la loro COVID lunga e le indagini appropriate per i danni d'organo. [18] Per quanto riguarda i bambini, un pediatra dovrebbe organizzare il servizio come consulente. [3] Le linee guida del NICE raccomandano di considerare il rinvio a partire da 4 settimane per una consulenza specialistica per i bambini con COVID-19 sintomatica in corso o COVID lunga. [4]

Raccomandazioni relative alla diagnosi del disturbo sottostante (Box 3)

Attualmente esiste un rischio considerevole per la sicurezza del paziente se non viene intrapresa un'indagine appropriata dei sintomi comuni della COVID lunga (come dolore toracico, dispnea, palpitazioni, dolore addominale, affaticamento) che hanno ampie diagnosi differenziali. Le condizioni gravi, legate all'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome da distress respiratorio acuto (che sia grave o meno) devono essere adeguatamente escluse [19] e le indagini devono essere opportunamente guidate dall'anamnesi. Un lungo esame specifico per COVID (per esempio, il NASA Lean Test per la sindrome da tachicardia posturale [PoTS]) o un test come l'elettrocardiogramma funzionano meglio se condotti di persona, e può servire una radiografia del torace (CXR [*Chest X-Ray*]). La CXR può escludere una patologia importante come la tubercolosi, ma è meno rilevante per studiare le cause cardiache, vascolari polmonari o autonome della dispnea, dove invece potrebbero essere più indicate la tomografia computerizzata o le scansioni di ventilazione/perfusione (V/Q). [20] In linea con la guida NICE sulla gestione dell'asma, [21] la commissione ha convenuto che la spirometria con reversibilità dei beta-agonisti potrebbe essere utilizzata per diagnosticare l'iperreattività delle vie aeree.

Gli studi sulla malattia tromboembolica venosa sono limitati ai pazienti con COVID-19 acuta, [22] malattia grave, [23] [24] o basati sull'opinione di esperti, ma sono una diagnosi importante da considerare. [25] La desaturazione di ossigeno allo sforzo si verifica sia nella COVID acuta che in quella lunga e dovrebbe far parte della valutazione di base. Le uniche soglie per definire i livelli di preoccupazione per l'ipossiemia e la desaturazione sotto sforzo riguardano la COVID-19 acuta, [26] [27] e non sono disponibili soglie concordate nella COVID lunga. I medici che lavorano nelle cliniche esistenti hanno indicato che valutazioni come i test "seduto-in-piedi" di 1 minuto [28] e i test del cammino di 6 minuti [29] fanno o dovrebbero fare parte della valutazione nelle cliniche comunitarie o specialistiche. Il test da

sforzo scelto dovrebbe tenere conto di eventuali limitazioni pre-COVID-19 e dovrebbe includere la frequenza cardiaca in quanto ciò può aiutare a valutare la funzione autonoma. È necessario rinviare una valutazione più dettagliata nei seguenti scenari: desaturazione con o senza dispnea eccessiva/riferita; desaturazione notturna; estrema stanchezza; cambiamento comportamentale in coloro che hanno difficoltà di comunicazione verbale; il paziente riferisce un significativo malessere post-esercizio dopo tale test (che dura oltre il giorno successivo); grave tachicardia; caduta posturale della pressione sanguigna.

C'è una crescente evidenza di complicazioni cardiovascolari con COVID-19. [30-37] Ai pazienti con COVID lunga (di tutte le età) sono state diagnosticate aritmie, disfunzioni autonome, miocardite, pericardite e ischemia microvascolare. [38] Gli ultimi tre possono essere visti solo sulla risonanza magnetica cardiaca (MRI) (potenziata con gadolinio; stress). L'ecocardiografia ha una bassa resa diagnostica per la miocardite nella COVID lunga, [38] [39] ma la diagnosi è importante in quanto le persone sperimentano un significativo miglioramento delle funzioni quotidiane con un trattamento specifico. L'embolia polmonare sembra essere rara più di 6 settimane dopo la malattia acuta e ci sono preoccupazioni di fattibilità su un potenziale aumento delle indagini per la COVID lunga. I soliti calcolatori di punteggio di rischio non sono validi in questo contesto [40] ed è necessaria un'ulteriore ricerca.

La disfunzione autonoma, che si manifesta soprattutto come PoTS, si verifica comunemente dopo la COVID-19. [12] C'è la necessità di considerare a parte la tachicardia e le palpitazioni che, nella COVID lunga, includono embolo polmonare, cause cardiache e respiratorie. È stato notato che la disfunzione autonoma dovrebbe essere sospettata anche nei pazienti con giramenti di testa, dolore al petto e nausea, e deve essere considerata l'associazione della disfunzione autonoma con i disturbi dei mastociti.

Poiché non ci sono criteri accettati nel Regno Unito per la diagnosi di "sindrome da attivazione dei mastociti" e questa ri-

mane un'area controversa, nel presente studio il termine “disturbo dei mastociti” è usato per descrivere i pazienti che presentano una serie di caratteristiche elencate nella raccomandazione 17 (Box 3). [41] L'elenco non è esaustivo e altri disturbi gravi devono essere esclusi. Quest'area è un importante obiettivo di studi meccanicistici e potenzialmente terapeutici nella COVID lunga. I test neurocognitivi sono molto pochi [4] e la revisione neurologica e la risonanza magnetica del cervello possono essere più utili all'inizio della malattia. I benefici dei test sosterebbero la necessità di riabilitazione con terapia occupazionale o con un neuropsicologo. [4,42] Le linee guida del NICE sulla COVID lunga consigliano di considerare i test neuropsicometrici dopo 6 mesi se non c'è un miglioramento/peggiore della funzione cognitiva, poiché molte cose si risolveranno. [43] Al momento, le prove relative al gonfiore articolare e all'artralgia consistono solo in qualche report, ma i medici dovrebbero includere la COVID lunga in una diagnosi differenziale di artrite una volta che sono state escluse altre cause autoimmuni note. [44]

[Raccomandazioni per la gestione \(Box 4 e 5\)](#)

Molti pazienti sperimentano una ricaduta dei sintomi post-esercizio. Il carico di lavoro fisico o cognitivo al di là del “bagaglio di energie” del paziente può causare un'esacerbazione dei sintomi come affaticamento, febbre, mialgia e dispnea. [45] L'esacerbazione può manifestarsi immediatamente o dopo un ritardo di 24-48 ore e può durare giorni o mesi. Poiché questo effetto varia in base al paziente ma anche nel tempo, l'adeguamento deve essere flessibile e attento. I medici giocano un ruolo chiave nel sostenere i pazienti attraverso complesse indagini specialistiche e diagnosi differenziali, e nel considerare i trattamenti sintomatici. Inoltre, sono necessari rinvii ai servizi di medicina del lavoro e certificati medici che supportino il processo di ritorno al lavoro.

I datori di lavoro dovrebbero discutere con i loro dipendenti gli adattamenti per facilitare il ritorno al lavoro, ed entrambe le parti dovrebbero ricevere consigli scritti come l'opuscolo CO-

VID-19 Return to Work Guide for Recovering Workers della Society of Occupational Medicine. [46] La natura recidivante-remittente della malattia deve essere sottolineata perché la pressione del datore di lavoro può portare i pazienti a tornare al lavoro troppo presto. L'onere di completare la nota di idoneità spetta al medico con l'attuale responsabilità clinica per il paziente, compresi i medici di assistenza secondaria. [47] Il contenuto della nota di idoneità dovrebbe essere concordato tra il paziente e il medico, compresa una "diagnosi riconosciuta dal punto di vista medico". Affinché il personale dell'NHS riceva la "paga COVID" durante l'assenza, la nota di idoneità deve menzionare la COVID. [48] La capacità di tornare al lavoro dopo la malattia è un indicatore di recupero e i medici devono, quindi, registrare lo stato di lavoro nelle note cliniche in situazioni di malattia cronica. [49] [50] Dal punto di vista della salute pubblica, è essenziale il conteggio dei giorni persi per malattia e la perdita di reddito a causa della COVID lunga.

La COVID prolungata, come tutte le condizioni a lungo termine, ha un impatto su molti aspetti della vita ed è meglio gestirla in modo olistico, affrontando fattori fisici, psicologici e sociali. [51] La malattia prolungata in seguito all'infezione da SARS-CoV-2 è caratterizzata dallo sviluppo di nuovi sintomi in momenti diversi. [52] I medici devono fornire ai pazienti consigli e indicazioni sui modelli di malattia previsti. Anche se la guida NICE afferma che è improbabile che i nuovi sintomi dopo 3 mesi siano dovuti alla COVID, [4] ciò non è confermato dalla ricerca [53] o dall'esperienza dei pazienti e degli specialisti. L'importanza della ricerca sulla COVID lunga è stata sottolineata da molti, il che dovrebbe riguardare la quantificazione del peso della malattia. A questo scopo, un membro del panel ha consigliato di rendere obbligatoria la segnalazione dei casi. Si è notato però che il modulo di segnalazione dei casi COVID lunghi dell'OMS è lungo, e ciò è stato segnalato come una potenziale barriera alla segnalazione dei casi nella pratica. I pazienti dovrebbero essere messi al corrente degli studi di ricerca: la partecipazione potreb-

be aggiungere significato a quella che è spesso un'esperienza molto negativa.

Il dolore toracico continuo da sforzo può giustificare il rinvio a una clinica per il dolore toracico ad accesso rapido e/o una risonanza magnetica cardiaca. [54] Nei pazienti con diagnosi di miocardite, si può consigliare l'esercizio al 60% della frequenza cardiaca massima, ma i pazienti devono stabilire i propri limiti, che possono essere inferiori a questo. In alcuni casi di miocardite o pericardite, è difficile gestire la tachicardia e sono necessari approcci farmacologici, come i beta-bloccanti o l'ivabradina. Poiché anche la colchicina e gli antianginosi possono essere utili, è necessario chiedere consiglio a un ambulatorio di valutazione di COVID lunga. [15]

La PoTS (e altri sintomi disautonomici come dispnea, intolleranza ortostatica, vertigini e tremore) è una diagnosi poco familiare per molti medici, ma sembra colpire un significativo sottogruppo di pazienti con COVID lunga. Anche se molti vorrebbero un'indagine specifica, i servizi autonomi del NHS sono disomogenei e, se non vogliono essere sopraffatti, porteranno a significativi bisogni educativi per i medici di riferimento. [55] Il trattamento della PoTS può iniziare con fluidi, compressione e adattamenti dello stile di vita (per i quali sono disponibili materiali specifici di supporto al paziente), [56] [57] ma può essere necessario passare ai farmaci se i sintomi non migliorano. [58] [59] Può essere utile il Midodrine, anche se è disponibile solo da quando l'assistenza secondaria ha iniziato a prescriverlo in molte parti del Regno Unito. C'è un urgente bisogno di ricerca, educazione e una guida chiara per aiutare i medici di base nella gestione di questa malattia.

Analogamente al trattamento dell'orticaria, le caratteristiche dei mastociti richiedono dosi da due a quattro volte maggiori di antistaminici per sopprimerle. [9] I dermatologi e i medici di base con un interesse per i disturbi dei mastociti hanno esperienza nel consigliare i pazienti su tale uso off-label ed è facile organizzare una prova terapeutica individuale. Alcuni pazienti mostrano sensibilità ai cibi ricchi di istamina e sintomi gastroin-

testinali prominenti (gonfiore, dolore da crampi, diarrea, reflusso acido). Questi e altri noti fattori scatenanti l'attivazione dei mastociti dovrebbero essere evitati; l'obiettivo è quello di spegnere la reazione immunitaria eccessiva. [60] Sfortunatamente, gli antagonisti del recettore H2 non sono facilmente disponibili nel Regno Unito, anche se al momento di scrivere la famotidina è di nuovo disponibile. Sono necessarie ulteriori ricerche e studi clinici in quest'area, ma le raccomandazioni rappresentano una soluzione semplice per affrontare sintomi molto fastidiosi in alcuni pazienti con COVID lunga. [15]

Il termine "disturbo del pattern respiratorio" è stato usato nel presente studio per descrivere l'esperienza soggettiva dei pazienti che non è "dispnea" nel senso stretto della parola. [61] La sua eziologia è sconosciuta, ma può rappresentare un disturbo del controllo centrale della respirazione. Anche se la fisioterapia specialistica dovrebbe essere disponibile per i pazienti che vengono visitati in clinica, molti pazienti cercano aiuto da una terapia alternativa, come la respirazione pranayama. La meditazione/mindfulness è promossa nel NHS come una terapia efficace per l'ansia e la sensazione di mancanza di respiro. [62]

È noto da tempo che le malattie fisiche croniche hanno un rischio aumentato di problemi di salute mentale secondari. Una meta-analisi ha mostrato che il 36,6% delle persone con una malattia fisica cronica aveva un disturbo mentale coesistente. [63] Avere un disturbo di salute mentale non dovrebbe precludere l'indagine di qualsiasi malattia organica e di sintomi o segni inspiegabili, e le caratteristiche neuropsichiatriche dovrebbero sempre far escludere subito la patologia organica. Dovrebbe essere una priorità per i servizi locali affrontare i problemi di indagine scorretta e nella gestione della COVID lunga. [64]

I pazienti con COVID lunga comunemente prendono un insieme di integratori, che comprende vitamina C e D ad alte dosi, niacina (acido nicotinico), quercetina, zinco, selenio, e talvolta anche magnesio. [65-67] Sono necessarie ulteriori ricerche per confermare o confutare l'impatto degli integratori nella COVID lunga. [68] Esempi di interazioni degne di nota con gli integrato-

ri sono: la niacina che provoca un aumento del rischio di eventi emorragici se combinata con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o farmaci antinfiammatori non steroidei, l'aumento del rischio di rabdomiolisi insieme alle statine, [69] e la quercetina che causa inibizione e induzione di vari enzimi del citocromo P450 umano. [70]

Non si è ottenuto il consenso sul nome ('long COVID') ed il termine è stato escluso, alla fine (Tabella supplementare 1: voce 37). Nella Fase 1 gli autori scelti hanno suggerito il termine '*long COVID*' piuttosto che '*Post COVID-19 Syndrome*' e questo ha ottenuto il consenso (94% di accordo); nella Fase 2, gli autori hanno deciso di usare il termine recentemente approvato dall'OMS '*Post COVID-19 Condition*' ma questo non ha ottenuto il consenso (64% di accordo). La denominazione della condizione è oggetto di notevoli controversie: [71] '*long COVID*' e '*long-hauler*' sono stati adottati dai pazienti nel Regno Unito e negli Stati Uniti, rispettivamente, come termini neutrali che non fanno ipotesi sull'eziologia, sulla presenza/assenza di infezione in corso o sulla prognosi.⁴ Il NICE ha suggerito l'adozione di due termini: '*Ongoing Symptomatic COVID-19*' (4-12 settimane) e '*Post COVID-19 Syndrome*' (12+ settimane). [4] Negli Stati Uniti è stato adottato il termine '*Conseguenze Post-Acute della COVID-19*' (PASC [*Post-Acute Sequelae of COVID-19*]). [72] Al contrario, l'OMS ha adottato «*Post COVID-19 Condition*» per l'ICD-11, che si riflette anche nella codifica SNOMED. [73] Questo permette la creazione di sottoclassificazioni o termini SNOMED coordinati per qualsiasi futura sottocategoria di COVID lunga. Dato il desiderio di adozione internazionale e il suo uso nella codifica, gli autori del presente articolo accettano l'uso di '*Post COVID-19 Condition*' come altro termine medico per descrivere la COVID lunga.

DISCUSSIONE

RIASSUNTO

Essendoci un nuovo patogeno virale che causa una malattia nuova e una pandemia mondiale, al momento ci sono pochissime prove empiriche su cui basare le raccomandazioni per la cura clinica. I meccanismi che mirano a identificare, valutare e utilizzare le prove nelle linee guida non possono funzionare efficacemente quando ci sono poche prove e confronti spesso solo teorici con altre malattie. In questa situazione l'esperienza clinica è la migliore guida pratica sia per la pratica che per la ricerca. Consapevole di questo, il presente studio ha utilizzato un robusto metodo Delphi per ricavare 35 raccomandazioni chiare e pratiche per aiutare il riconoscimento, la diagnosi e la gestione dei pazienti con COVID lunga.

PUNTI DI FORZA E LIMITI

Riconoscendo la necessità di un forte consenso in assenza di prove, è stata scelta una soglia elevata di accordo (90%). Il punto medio della scala Likert (“né d'accordo né in disaccordo”) è stato interpretato come “accordo”, ma classificarlo come “disaccordo” avrebbe riguardato solo tre raccomandazioni (7, 17 e 33), il cui consenso sarebbe sceso sotto il 90% ma avrebbe comunque superato la soglia del 75%. [74] È stato riassunto un ampio insieme di opinioni e di letteratura che circoscrive le raccomandazioni, anche quando era presente un chiaro consenso.

Oltre al processo, la questione chiave per la validità di uno studio Delphi è la composizione del panel di esperti. È stato quindi reclutato un panel di “clinici-pazienti” attivi, integrato da clinici che lavorano in cliniche long COVID di recente istituzione. Nel panel era rappresentata un'ampia gamma di specializzazioni e tutti i membri avevano completato entrambe le fasi del Delphi. Questo assicura che le raccomandazioni derivino da clinici molto attivi in questo campo in via di sviluppo, e che non

si limitino a vagliare una letteratura ancora scarsa. Le raccomandazioni sono state scritte con lo spirito di promuovere la sicurezza del paziente assicurando che siano considerate la diagnosi differenziale e la possibilità di gravi disturbi sottostanti. Questo è il principio di precauzione. Gli autori accettano che l'intera gamma di esperienze della COVID lunga nella comunità non sia ancora nota e che molti pazienti guariscano spontaneamente senza bisogno di trattamento o di rinvio. Tuttavia, è anche molto probabile che una mancanza di offerta non sia riuscita a soddisfare il bisogno, e che molti avranno una patologia non diagnosticata.

CONFRONTO CON LA LETTERATURA ESISTENTE

Le dichiarazioni vanno oltre il NICE in molte aree, in particolare nella necessità di indagare su potenziali malattie cardiache, disautonomia e disfunzioni immunitarie. Il NIHR *Living with Covid19 - Second Review*, pubblicato di recente, fa eco a molti dei temi qui esplorati, compresi i potenziali sottogruppi, la necessità di indagini e la forma recidivante-remittente della malattia, ma offre un'ampia narrazione piuttosto che dichiarazioni specifiche e pratiche per l'uso clinico. [75] La gestione pratica di questioni come la PoTS e la disfunzione dei mastociti (che fanno parte dell'approccio terapeutico alla fatica cronica negli Stati Uniti) può essere molto utile per molti pazienti con una COVID lunga e deve essere discussa e provata in contesti terapeutici, eventualmente come parte di studi controllati.

IMPLICAZIONI PER LA RICERCA E LA PRATICA

I medici di base devono essere in grado di dare consigli pratici ai pazienti con COVID lunga, specialmente considerando la natura semplice di molti trattamenti (per esempio, calze compressive, liquidi ed elettroliti per la PoTS; antistaminici da banco per la soppressione dei mastociti; respirazione pranayama, meditazione e fisioterapia respiratoria per il disturbo del modello

respiratorio). Si spera che queste raccomandazioni fungano da stimolo per la ricerca, l'educazione medica e le discussioni sui servizi per la COVID lunga.

La ricerca deve apprendere con rapidità dall'esperienza dei centri specializzati in COVID lunga, basandosi su evidenze derivanti dall'applicazione di varie metodologie, imparando dalle migliori pratiche tramite la condivisione di dati, e con studi meccanicistici mirati che portino infine a una linea guida basata sull'evidenza per la valutazione dei pazienti, la segmentazione e le terapie specifiche dei pazienti. Si riconosce che ci sono sfide significative nell'approvvigionamento dei servizi per la COVID lunga e che la stretta aderenza a queste raccomandazioni non sarà sempre possibile, ma i bisogni molto esigenti di questo grande gruppo di pazienti devono essere soddisfatti.

NHS England ha recentemente annunciato ulteriori finanziamenti per le cliniche long-COVID (non ci sono servizi dedicati nelle altre tre nazioni del Regno Unito). A tempo debito, i servizi di indagine, consulenza e riabilitazione dovrebbero essere disponibili per tutti gli ambulatori. Al momento, comunque, gestire centinaia di migliaia di pazienti dopo due ondate di COVID-19 significa che i medici di base hanno bisogno di sviluppare fiducia nella buona pratica per i pazienti con COVID lunga, nelle indagini di base, nel decidere sulla necessità di rinvio o indagine, nella diagnosi differenziale, nella rete di sicurezza, nell'empatia e nel supporto. Queste raccomandazioni sono un approccio attentamente studiato, adatto per aiutare i pazienti fino a quando non saranno disponibili ulteriori prove ottenute con un robusto metodo di consenso da un gruppo unico di professionisti con "esperienza di vita" e clinici che lavorano sul campo.

7 – CONSEGUENZE NEUROLOGICHE DELLA COVID-19: REVISIONE

Tratto e tradotto da

Peterson, C.J., Sarangi, A. & Bangash, F. Neurological sequelae of COVID-19: a review. *Egitto J Neurol Psychiatry Neurosurg* 12257, (2021).



<https://doi.org/10.1186/s41983-021-00379-0>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

SFONDO

La pandemia da coronavirus 2019 (COVID-19) ha presentato molte sfide, non ultima la comprensione degli effetti della malattia. Mentre le prime fasi della pandemia si sono comprensibilmente concentrate su come si presentava clinicamente la malattia acuta, quando i tassi di infezione iniziano a diminuire a livello globale sarà fondamentale capire gli effetti duraturi della malattia COVID-19. Le conseguenze neurologiche sono di particolare interesse sia per il loro potenziale di vita che per la natura apparentemente inaspettata di questi effetti per un virus respiratorio. Mentre un enorme sforzo è stato fatto per prevenire e trattare le infezioni da coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), i medici avranno anche il compito di identificare e trattare gli effetti persistenti della SARS-CoV-2 molto tempo dopo che i pazienti hanno eliminato il virus.

Le possibili conseguenze neurologiche acute di COVID-19 vanno dalla disfunzione olfattiva e gustativa all'encefalopatia e all'ictus [1]. Fino al 90% dei pazienti con COVID-19 hanno ri-

ferito di avere almeno un sintomo neurologico [2]. Anche i pazienti senza manifestazioni neurologiche visibili hanno mostrato cambiamenti della microstruttura neurologica al follow-up di 3 mesi [3], suggerendo che gli effetti neurologici potrebbero essere molto più diffusi del previsto.

L'eziologia della disfunzione neurologica di COVID-19 è ancora sotto indagine e le cause proposte sono sfaccettate. Le eziologie proposte si basano su dati di altri coronavirus, nonché su osservazioni cliniche, studi su animali e immagini radiografiche. Per esempio, il SARS-CoV, così come il virus della sindrome respiratoria mediorientale (MERS), hanno entrambi dimostrato di causare sintomi neurologici [4] e sono stati anche osservati nel tessuto cerebrale e nel liquor [5]. Allo stesso modo, il SARS-CoV-2 è stato identificato nel tessuto del sistema nervoso centrale (SNC), compreso il tronco encefalico [6]. L'infiammazione, probabilmente come risultato di una tempesta di citochine, può anche contribuire alla disfunzione neurologica [7]. Questo include "smoldering", o infiammazione di basso grado, che non produce segni clinici ma può contribuire alla disfunzione a lungo termine [8]. L'infiammazione può anche compromettere la barriera emato-encefalica e permettere alla SARS-CoV-2 (o a sostanze dannose) di accedere al SNC [9]. L'infezione da SARS-CoV-2 può anche avviare l'aggregazione proteica attraverso siti di legame all'eparina e/o peptidi derivati da spike, portando a fibrille amiloidi che possono produrre una patologia simile a quella del morbo di Alzheimer [10]. Livelli elevati di amiloide-beta, neurofilamento leggero, neurogranina e tau in pazienti 1-3 mesi dopo il recupero da COVID-19 suggeriscono la generazione di proteine neurotossiche può contribuire pure [11].

Altre cause di disfunzione neurologica in COVID-19 possono essere più indirette. Per esempio, l'ipossia cerebrale e l'ipoperfusione dovuta alla disfunzione respiratoria possono causare danni neuronali [12, 13]. La COVID-19 può anche esacerbare i disturbi neurologici esistenti a causa della riallocazione delle risorse e dell'accesso limitato all'assistenza sanitaria [14,15,16]. Il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) è stato associato a

effetti neurologici a lungo termine e, dati gli alti tassi di ricovero in ICU per SARS-CoV-2 [17], può anche essere una causa che contribuisce. La patologia residua può anche derivare da problemi cardiovascolari durante la malattia acuta, come l'ictus [4, 18, 19]. Infatti, il D-dimero, l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1) e il fattore Von Willebrand (VWF) sono elevati nei pazienti COVID-19 e possono indicare stati di ipercoagulabilità e/o danni endoteliali che possono portare a ictus e altre complicazioni vascolari [20,21,22,23]. Il SARS-CoV-2 può anche indurre nell'ospite la produzione di autoanticorpi che possono causare patologie, come la sindrome di Guillain-Barré [5]. Inoltre, Graham e colleghi hanno trovato una maggiore prevalenza di malattie autoimmuni e titoli elevati di anticorpi anti-nucleo (ANA) nei pazienti con la cosiddetta "COVID lunga", suggerendo una componente autoimmune della malattia [24].

Data la prevalenza e la gravità della malattia neurologica associata alla COVID-19, è necessaria una maggiore enfasi sulle sequele neurologiche di COVID-19. Qui discutiamo e riassumiamo le osservazioni attuali dalla letteratura riguardanti COVID-19 e le sequele neurologiche. Abbiamo notato che in alcuni casi questi effetti sono correlati alla malattia COVID-19 e possono non essere necessariamente il risultato della patologia COVID-19. Tuttavia, anche se sono necessarie molte più ricerche per chiarire le cause e gli effetti persistenti di un'infezione da SARS-CoV-2, riteniamo che questa revisione fornisca importanti basi per i ricercatori e i clinici che vanno avanti.

TESTO PRINCIPALE

METODI

Nel database PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) sono stati ricercati i seguenti termini e combinazioni di termini: "COVID-19" O "COVID lungo" E "cervello", "cronico", "SNC", "cognizione", "demenza", "Guillain-Barré", "mal di

testa”, “a lungo termine”, “meccanismo”, “memoria”, “MRI”, “neurologico”, “olfattivo”, “risultato”, “Parkinson”, “recupero”, “sequestro”, “sequele”, “ictus”, e “gusto”. Sono stati occasionalmente utilizzati per focalizzare i risultati dei filtri per case report, studio clinico, studio osservazionale, e studio prospettico. Lettere all’editore, brevi commenti, capitoli di libri e preprint sono stati esclusi. I risultati pubblicati o resi disponibili dopo il 15 luglio 2021 sono stati esclusi. Le condizioni strettamente psichiatriche come la depressione e la sindrome da stress post-traumatico (PTSD) sono state escluse. Dato che la COVID-19 è una malattia emergente, non sono stati utilizzati tempi rigidi per definire le conseguenze neurologiche. Le conseguenze o le complicazioni sono state incluse in base alla persistenza dopo la dimissione, la risoluzione di altri sintomi COVID-19, o la designazione come “a lungo termine” da parte degli autori dello studio.

Nessuna approvazione etica è stata ottenuta o richiesta ai fini di questa revisione.

SENSORIALE

La disfunzione olfattiva (OD [*Olfactory Dysfunction*]) e la disfunzione gustativa (GD [*Gustatory Dysfunction*]) sono di gran lunga i sintomi neurologici più studiati della COVID-19 e hanno generato un numero enorme di studi clinici in un breve lasso di tempo. Ciò può essere dovuto sia alla rapidità di produzione di questi studi (ad esempio tramite indagini sui pazienti), sia alla relazione distinta tra OD e SARS-CoV-2, sia alla pubblicità che circonda la COVID-19 e la perdita dell’olfatto. Infatti, la perdita dell’olfatto e del gusto è un sintomo clinico della COVID-19, e la perdita dell’olfatto è considerata un segno prodromico [25]. Mentre il meccanismo della disfunzione olfattiva non è chiaro, sono stati osservati alti livelli di SARS-CoV-2 nella cavità nasale [26] ed è stato proposto che il SARS-CoV-2 possa accedere al nervo olfattivo attraverso i recettori dell’enzima di conversione dell’angiotensina 2 (ACE2) e della serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2) sull’epitelio olfattivo [27], con accesso dei

neuroni sensoriali attraverso i recettori CD147 e neuropilina 1 (NRP1) [28]. Il danno al nervo olfattivo (o ad altri tessuti) può quindi verificarsi tramite infiammazione e danno vascolare [5]. Le sensazioni riportate di “bruciore nasale” potrebbero suggerire un coinvolgimento del nervo trigemino [29]. I recettori ACE sono stati ampiamente discussi come un possibile recettore nella patogenesi della COVID-19 e la loro presenza nel tessuto del SNC può spiegare la malattia neurologica associata alla COVID-19 [23, 30]. Inoltre, il fatto che i bambini abbiano i sensi meno compromessi dalla COVID-19 può essere correlato all’espressione di ACE2 legata all’età [31]. Tassi più elevati di OD sono stati osservati negli Stati Uniti e nelle popolazioni europee rispetto alle popolazioni asiatiche che, dato che le differenze nell’espressione di ACE sono state osservate anche tra questi gruppi, supporta il coinvolgimento dei recettori ACE2 in OD [32, 33]. Tuttavia, esistono dati contrastanti sulla neuroinvasione della SARS-CoV-2 [34] e alcuni studi suggeriscono che il danno epiteliale olfattivo può essere la causa principale della OD [35].

Anche il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) può avere un ruolo nella compromissione sensoriale della SARS-CoV-2. Il virus può accedere alle strutture del SNC attraverso il nervo olfattivo [36, 37], il sangue o la migrazione dei leucociti attraverso la barriera emato-encefalica [38]. La SARS-CoV-2 può invadere il bulbo olfattivo [39,40,41]. I risultati della risonanza magnetica (MRI) supportano un’eziologia del SNC, con osservazioni che includono l’opacizzazione della fessura olfattiva [42] e strutture olfattive allargate (come cortecce olfattive e ippocampi) [43, 44] in pazienti infettati da COVID-19 o in fase di recupero. Tuttavia, il rapido recupero dei pazienti con OD suggerisce una causa non neuronale, come il danno alle cellule dell’epitelio olfattivo [33, 45,46,47]. Mentre c’è molto meno discussione riguardo al meccanismo della GD, si pensa possa verificarsi attraverso un meccanismo simile (attraverso i recettori ACE nella lingua e nella cavità orale)[48] o attraverso un aumento dei livelli di bradichinina [49].

L'ostruzione olfattiva concomitante e la rinorrea possono mascherare il contributo particolare dato dal SARS-CoV-2 all'OD, anche se diversi studi non hanno trovato alcuna correlazione tra questi sintomi e l'OD [29, 42, 50,51,52]. La disfunzione olfattiva è stata riportata con altre infezioni ed epidemie da coronavirus, compreso il virus SARS-CoV [53], fornendo un precedente per l'OD causata dalla SARS-CoV-2. Inoltre, due studi hanno rilevato che i pazienti COVID-19 avevano una durata più lunga (10 vs. 15 giorni, $p < 0,006$) e un recupero inferiore (57,7% vs. 72,1%, $p = 0,027$) rispetto ai pazienti sieronegativi COVID-19 con disfunzione olfattiva, suggerendo che la OD nella COVID-19 abbia un'eziologia unica (anche se i falsi negativi potrebbero complicare questi risultati) [54, 55]. Pertanto, mentre l'eziologia esatta non è chiara, è probabile che la SARS-CoV-2 produca una disfunzione sensoriale indipendentemente da altri sintomi respiratori superiori.

Sono state riportate differenze di sesso ed età, e alcuni studi hanno osservato una maggiore incidenza ($p < 0,011$) [50] e una maggiore durata (26 vs. 14 giorni, $p = 0,009$) dell'OD nelle femmine rispetto ai maschi, compresa una maggiore persistenza a 4-6 settimane di follow-up (OR 2,46, 95% CI 1,46-4,13, $p = 0,001$) [49, 55]. Al contrario, Amer e colleghi hanno notato che le femmine avevano un recupero migliore a 1 mese dall'insorgenza di COVID-19 (83,9% vs 62,5%, $p < 0,005$), suggerendo che gli androgeni elevati nei maschi aumentano la trascrizione di TMPRSS2 [56]. Tuttavia, altri studi non hanno trovato alcuna associazione tra sesso e OD/GD, rendendo l'associazione poco chiara [57,58,59]. L'aumento dell'età (> 55 anni) è stato anche associato a una maggiore durata della GD (21,6 contro 33,61 giorni, $p = 0,019$) [60], mentre l'età > 60 anni è stata correlata a una maggiore durata dell'OD ($p < 0,001$) [61].

I pazienti con problemi sensoriali hanno tempi di recupero variabili. I sintomi di OD si risolvono tipicamente entro 1-2 mesi di follow-up [58, 59, 62,63,64,65,66], anche se i tempi di recupero sono vari: alcuni studi riportano una maggioranza di pazienti che recuperano già dopo circa 2 settimane [67, 68] e una

minoranza di pazienti con OD a 7 mesi di follow-up [69]. È interessante la minoranza di pazienti i cui sintomi persistono dopo diverse settimane [70, 71]. Per esempio, Riestra-Ayora e colleghi hanno notato la persistenza della OD nell'11,2% (14/125) dei pazienti al follow-up di 6 mesi [72] e Nguyen e colleghi hanno notato il 24,0% (30/125) a 7 mesi dall'esordio [69]. I tempi di recupero dalla GD sono simili a quelli dell'OD [62], anche se la GD può risolversi più rapidamente in alcuni casi [73]. In alcuni rari casi (3/151), i sintomi dell'OD e della GD si sono ripresentati (media 19 giorni dalla risoluzione iniziale dei sintomi) [74]. È stato anche notato che la parosmia si verifica più tardi nel corso della malattia, con Hopkins et al. che mostrano un'insorgenza mediana di 2,5 mesi dopo l'insorgenza della OD [75]. Sono stati osservati degli indicatori di esito sensoriale, con una maggiore gravità della malattia e la persistenza dei sintomi OD e GD oltre 10 e 20 giorni, rispettivamente, correlati con persistente malattia disfunzionale [59, 76]. Tuttavia, Cho e colleghi non hanno trovato alcuna correlazione tra il tempo di recupero basato sul carico virale determinato dalla reazione a catena della polimerasi (PCR) [77].

Il follow-up per gli studi sull'OD e sulla GD viene solitamente eseguito utilizzando un questionario o una batteria olfattivo-gustativa. Sebbene questi studi siano utili, sono tuttavia limitati dalla portata e dalla frequenza del follow-up, dalla soggettività dei partecipanti, dall'interferenza dell'anosmia con la funzione gustativa e dalla soggettività dei sistemi di autovalutazione, nonché da una discrepanza osservata tra i test oggettivi e quelli autoriferiti [78,79,80]. Per esempio, si può avere OD sui test oggettivi ma non riuscire a percepirlo sui test soggettivi, suggerendo che gli studi che si basano solo sull'auto-rapporto possono sottostimare i tempi di recupero [80] e viceversa [29].

Diversi trattamenti per la disfunzione olfattiva, in genere coinvolgendo un corticosteroide nasale sono stati eseguiti con risultati misti. Per esempio, uno studio ha trovato che le gocce di betametasona non avevano un effetto significativo rispetto al placebo [81] ma era significativo quando combinato con ambroxolo

e rinazina [46]. I gruppi di pazienti in questi studi sono tipicamente piccoli, il che può spiegare i risultati contrastanti tra gli studi. Altri trattamenti hanno mostrato un potenziale, compreso il fluticasone [82], mentre altri, come il mometasone furato, gli steroidi orali e l'irrigazione nasale non hanno evidenziato alcun beneficio [63, 83]. Il Clinical Olfactory Working Group attualmente sostiene l'addestramento olfattivo come trattamento, anche se nota che la ricerca futura è necessaria per altre terapie [84].

MAL DI TESTA

La cefalea è un sintomo clinico aspecifico che persiste dopo l'infezione acuta da COVID-19 e può verificarsi fino al 63% dei pazienti COVID-19 [85, 86]. La persistenza della cefalea oltre i 30 giorni varia dal 3,6% (5/139) [86] al 37,8% (28/74) [87]. Tuttavia, tra i pazienti con sintomi persistenti oltre i 28 giorni (n = 558) e 56 giorni (n = 189), il mal di testa intermittente è stato uno dei sintomi più comunemente riportati al 91,2% e 93,7%, rispettivamente [88]. Inoltre, Caronna e colleghi hanno notato che il 50% (14/28) dei pazienti con mal di testa persistente non aveva una storia precedente di mal di testa. Tuttavia, i meccanismi per il mal di testa sono sconosciuti, ma si pensa possano includere citochine e chemochine elevate [87, 89], l'attivazione dei rami del nervo trigemino e l'interazione di ACE2 nei vasi sanguigni cerebrali [87]. I pazienti pediatrici, una popolazione normalmente non considerata per la COVID-19, possono avere conseguenze neurologiche, come mal di testa e difficoltà di concentrazione, anche se le prove sono limitate [90, 91].

COGNIZIONE E MEMORIA

La cognizione e la memoria possono essere cronicamente influenzate dalla COVID-19. Miskowiak e colleghi hanno trovato un'associazione tra disturbi cognitivi e livelli di D-dimero durante la fase acuta della malattia [12], sostenendo studi precedenti che vedevano l'uso dell'eparina e dell'attivatore del plasminogeno tissutale (tPA) come un miglioramento degli esiti [92, 93]. Il

recupero cognitivo varia, con alcuni studi che mostrano un recupero significativo nella maggior parte dei pazienti COVID-19 a 1 mese [94, 95], mentre Rass e colleghi hanno scoperto che il 23% dei pazienti studiati presentava difetti cognitivi (misurati da Montreal Cognitive Assessment) a 3 mesi di follow-up. Questo dato arrivava al 50% tra coloro che hanno avuto encefalopatia durante la malattia COVID-19 [79]. McLoughlin et al. hanno scoperto che, tra i pazienti adulti precedentemente ospedalizzati con COVID-19, la cognizione a 4 settimane di follow-up (misurata utilizzando il *Telephone Instrument for Cognitive Status* modificato) era simile a quella di chi non aveva delirio. Tuttavia, la funzione fisica (misurata dall'indice Barthel combinato e dai punteggi delle attività di vita estese di Nottingham) era nettamente peggiore in quelli con delirio (97 contro 153, $p < 0,01$) [96]. Inoltre, sono stati osservati tassi più elevati di demenza tra i sopravvissuti al COVID-19 rispetto a quelli con influenza (HR 2,33; 95% CI 1,77-3,07; $p < 0,0001$) o altre infezioni respiratorie (HR 1,71; 95% CI 1,50-1,95) [97]. È interessante notare che van der Borst e colleghi, in uno studio su 124 pazienti COVID-19 (46 con malattia grave o critica), hanno scoperto che la funzione mentale o cognitiva non era correlata alla gravità della malattia, secondo la *Clinical Frailty Scale* [98]. Al contrario, uno studio su 120 partecipanti con COVID-19 lieve-moderata ha osservato che il 98,3% (118/120) aveva un funzionamento cognitivo normale al follow-up di 4 mesi. Tuttavia, questo gruppo aveva un tasso relativamente basso di comorbidità (15% di ipertensione, 8,3% di obesità, 3,3% di diabete) e raramente riceveva una terapia con ossigeno supplementare (1,6%) [99]. Infine, la riabilitazione stazionaria è stata associata a un miglioramento significativo della memoria e delle funzioni cognitive in una coorte ($n = 29$) di pazienti COVID-19 ospedalizzati (durata media dell'ospedale e dell'intubazione 32,2 e 18,7 giorni, rispettivamente), con il 90% dei pazienti dimessi a casa dopo una media di 16,7 di riabilitazione stazionaria [100], suggerendo l'importanza di tale cura nel recupero dalla COVID-19.

C'è anche la preoccupazione che COVID-19 possa causare o peggiorare le malattie neurologiche, come l'Alzheimer. Per esempio, l'allele $\epsilon 4\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E (ApoE), altamente associato all'Alzheimer, può aumentare il rischio di COVID-19 grave [101]. Il rischio per l'Alzheimer potrebbe essere indirettamente aumentato a causa della disfunzione respiratoria, poiché l'iperfosforilazione della tau è aumentata dall'ipossia [102]. I pazienti di Alzheimer potrebbero essere più vulnerabili alla COVID-19 dato che è stata osservata una maggiore espressione di ACE nel cervello dei pazienti di Alzheimer [9]; l'iperfosforilazione tau aumenta a causa dell'ipossia.

ALTRI DISTURBI NEUROLOGICI

Diverse altre condizioni neurologiche sono state riportate in pazienti COVID-19. Cavalagli e colleghi hanno riportato una compromissione dei nervi cranici V3, IX, X e XII con un recupero graduale nel corso di 2 mesi in un uomo di 69 anni [103]. Un mutismo acinetico e dei segni transitori non specifici di rilascio frontale sono stati riportati nel 13,1% (8/61) dei pazienti COVID-19 in terapia intensiva al follow-up di 3 mesi [104]. La COVID-19 può anche influenzare negativamente la qualità del sonno. Rass e colleghi hanno notato che il 34% (n = 135) dei pazienti aveva disturbi del sonno al follow-up di 3 mesi, con tassi più elevati tra i pazienti in terapia intensiva (43%, n = 31). Gli autori notano che la fatica era più frequente nei pazienti con disturbi del sonno (adjOR 6.39; 95% CI 2.63-15.53, $p < 0.001$), che può spiegare in parte la fatica osservata nei pazienti "long COVID". I disturbi del sonno erano anche associati a nuove malattie neurologiche (adjOR 5,71; 95% CI 1,76-18,54; $p = 0,004$) [79]. Huang e colleghi, in un'ampia indagine sui pazienti COVID-19 dimessi, hanno osservato che il 2% (437/1655) dei pazienti aveva difficoltà di sonno al follow-up di 6 mesi, con tassi simili per quelli che richiedevano (26%; 290/1114) e non richiedevano (27%; 116/424) ossigeno supplementare [105].

L'ictus e la COVID-19 sono da monitorare a causa dell'ipercoagulabilità indotta dall'infezione COVID-19 [106] e la possibile infezione delle cellule vasculoendoteliali [23, 38]. Inoltre, le limitazioni delle risorse sanitarie dovute alla pandemia, intuibili dai tassi notevolmente diminuiti di ricovero per ictus e cure di emergenza all'inizio della pandemia, possono anche contribuire indirettamente agli effetti a lungo termine dell'ictus nei pazienti non COVID-19 [107, 108]. Dato che l'ictus può essere neurologicamente devastante, il monitoraggio per l'ictus e la prevenzione dell'ictus potrebbero dover essere considerati nei pazienti a rischio COVID-19. COVID-19 può anche avere un impatto longitudinale sui pazienti con malattia di Parkinson, anche se le prove sono limitate. Leta e colleghi hanno osservato la "sindrome post-COVID" (definita come sintomi che persistono oltre le 12 settimane) in 27 pazienti con Parkinson, notando un peggioramento della funzione motoria (51,9%) e un aumento dei requisiti di levodopa (48,2%) [109]. Infine, ci sono stati diversi casi di Guillain-Barré (GBS) associati a COVID-19, con uno studio che ha identificato oltre 70 casi [19, 110], anche se non è stato stabilito un nesso causale. Uno studio multicentrico italiano ha notato un aumento di 2,6 punti nei casi di GBS nei mesi di marzo e aprile del 2020 rispetto allo stesso periodo del 2019 e ha stimato l'incidenza di GBS tra i pazienti COVID-19 positivi (47,9/100.000/anno) e i pazienti ospedalizzati per COVID-19 (236/100.000/anno) [111]. Abu-Rumeileh e colleghi hanno notato un ampio range di età dei pazienti affetti (11-94 anni, media 55 anni) con predominanza maschile [110]. Inoltre, sono state osservate lesioni demielinizzanti nel cervello e nel midollo spinale alla TAC e alla risonanza magnetica, probabilmente da un'etiologia autoimmune simile alla GBS o alla sclerosi multipla [112]. Dato che il recupero dalla Guillain-Barré può richiedere da mesi ad anni [113], gli effetti delle malattie secondarie associate alla COVID-19 possono essere potenzialmente devastanti.

CONCLUSIONI

Le complicazioni neurologiche a lungo termine di COVID-19 sono varie e ancora poco conosciute. Mentre molti studi hanno valutato l'impatto clinico di COVID-19 sul sistema nervoso, la maggior parte di questi sono di portata limitata. Molti studi hanno tempi di follow-up inferiori a 3 mesi, hanno un numero limitato di pazienti (come case report o serie di casi), e utilizzano indagini invece di valutazioni cliniche o radiologiche. Notiamo anche che molti meccanismi proposti di neuropatologia COVID-19 sono teorici e non basati su prove empiriche. Mentre queste osservazioni cliniche iniziali e i meccanismi proposti forniscono utili punti di partenza per la ricerca futura, non sono né sufficienti né definitivi. Studi prospettici a lungo termine con valutazioni sensoriali e radiologiche saranno cruciali per valutare l'impatto e la progressione dei sintomi neurologici a lungo termine della COVID-19. Mentre l'impatto a lungo termine della COVID-19 è ancora indeterminato, i medici dovrebbero essere consapevoli dei possibili risultati ed eziologie quando si prendono cura dei pazienti che si riprendono da questo virus.

DISPONIBILITÀ DI DATI E MATERIALI

La condivisione dei dati non è applicabile a questo articolo poiché nessun set di dati è stato generato o analizzato durante lo studio attuale.

ABBREVIAZIONI

1. COVID-19: Malattia da coronavirus 2019
2. SARS-CoV-2: coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave
3. MERS: sindrome respiratoria mediorientale
4. CNS: sistema nervoso centrale
5. SARS-CoV: sindrome respiratoria acuta grave

6. ICU: Unità di terapia intensiva
7. ANA: anticorpo antinucleare
8. MRI: Risonanza magnetica
9. OD: disfunzione olfattiva
10. GD: disfunzione gustativa
11. ACE: enzima di conversione dell'angiotensina
12. TMPRSS2: serina proteasi transmembrana 2
13. PCR: Reazione a catena della polimerasi
14. tPA: Attivatore del plasminogeno tissutale
15. ApoE: Apolipoproteina E
16. GBS: sindrome di Guillain-Barré
17. CT: tomografia computerizzata
18. MRI: Risonanza magnetica
19. adjOR: rapporto di probabilità aggiustato
20. OR: Rapporto di probabilità
21. HR: Rapporto di rischio
22. CI: intervallo di confidenza

8 – COMPLICAZIONI SANITARIE DELLA LONG-COVID E POST-COVID: REVISIONE AGGIORNATA SULLE CONDIZIONI CLINICHE E I LORO POSSIBILI MECCANISMI MOLECOLARI

Tratto e tradotto da

Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, Ribeiro da Silveira P, Tiwari S, Alzahrani KJ, Góes-Neto A, Azevedo V, Ghosh P, Barh D. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Virus*. 2021; 13(4):700.



<https://doi.org/10.3390/v13040700>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Le sindromi respiratorie acute gravi sono causate da diversi coronavirus, come quelli delle famiglie SARS e MERS. All'inizio del 2020, abbiamo raggiunto il primo picco di trasmissione e contaminazione della SARS-CoV-2, che ha portato a un gran numero di vittime in tutto il mondo [1,2,3]. La pandemia da COVID-19 non ha fatto distinzioni tra i diversi livelli socioeconomici, il sesso o i gruppi di età [4,5]. Inizialmente, gli sforzi si sono concentrati sul controllo del processo infettivo al fine di prevenire l'attacco polmonare e l'insufficienza respiratoria [6], poiché è stata osservata un'insufficienza polmonare e respiratoria acuta (simile ad altre varianti della SARS) [7]. Negli individui infetti, i livelli alterati di ossigenazione nel sangue arterioso e

l'esaurimento degli scambi gassosi hanno causato gravi carenze e perdite di capacità polmonare, compromettendo le funzioni vitali fondamentali [6,8].

Dall'inizio della pandemia di COVID-19, un numero crescente di studi si è concentrato sulla diagnosi rapida, lo sviluppo e il riorientamento di nuove terapie. Tuttavia, si è scoperto che il SARS-CoV-2 provoca più di una semplice sindrome respiratoria [9,10,11]. Gli alti livelli di sostanze chimiche endogene prodotte in risposta all'infiammazione causata da questo virus sono in grado di generare alterazioni e disturbi nei tessuti bersaglio. Superano addirittura le barriere di protezione dell'immunità innata dei tessuti, raggiungendo il livello sistemico attraverso la trasmissione ematogena [12]. Inoltre si è scoperto che durante lo sviluppo del processo di sepsi, un alto livello di citochine proinfiammatorie (IL-6, IL-1 e TNF- α) con capacità pleiotropiche interagiscono con i loro recettori ad alta densità, le cellule immunitarie e la vascolarizzazione [13]. Queste citochine possono stimolare un gran numero di processi coinvolti nell'attivazione delle cellule immunitarie in risposta ai cambiamenti dell'ambiente vascolare, promuovendo una maggiore adesione e procoagulazione del sangue [14]. Di conseguenza, questa segnalazione stimola le cellule immunitarie coinvolte in processi infiammatori cronici che possono portare a degenerazione polmonare, fibrosi polmonare, perdita di funzione (con ossigenazione compromessa, che culmina in uno stato di ipossia ritardata), ipossiemia e anossia (in condizioni più gravi), causando infine la morte [15]. I pazienti che hanno comorbidità cardiopolmonari o metaboliche (ad esempio, il diabete mellito), malattie autoimmuni, o che sono sottoposti a qualsiasi trattamento che potrebbe compromettere la loro immunità (ad esempio, chemioterapia, radioterapia o corticoterapia) hanno un rischio maggiore di morte [15,16,17,18,19].

È stato scoperto che gli aumenti del livello del complemento, dei fattori di coagulazione e di tessuto, del fattore I di attivazione del plasminogeno e del fattore von Willebrand sono responsabili della modifica dell'ambiente emostatico e della promozione dei problemi tromboembolici [13,20]. Queste strutture organiche

possono occludere i vasi localmente, oppure raggiungono altri tessuti su una lunga distanza, ma non quando si staccano. Poiché il polmone e il cuore sono strettamente interconnessi, una cattiva circolazione può portare questi mediatori chimici vicino alle cellule immunitarie e ai tromboembolismi che causano complicazioni cardiache dirette o indirette [12]. Inoltre, la risposta iperinfiammatoria nelle arterie e nelle venule può indurre l'endotelite [21].

La sovraespressione del recettore umano ACE2 (hACE2-R) in vari tessuti (specialmente nei vasi) permette al virus di diffondersi nel sistema vascolare e di raggiungere l'intero organismo attraverso il suo coinvolgimento ematogeno. A causa di un circolo vizioso che coinvolge la produzione di mediatori chimici prodotti dai macrofagi M1, una riduzione della densità del recettore vascolare hACE2-R causata dall'endocitosi virale e un aumento dei livelli di angiotensina II, questo ha effetti sia vascolari che infiammatori (Reynolds et al., 2020). Inoltre, questo meccanismo stimola la produzione di più hACE2-R attraverso un feedback positivo [22]. Questi cicli ripetutamente stimolati favoriscono la diffusione dell'infezione e il successivo aumento dei livelli di angiotensina II che svolgono un ruolo importante nel processo fisiopatologico della COVID-19 generando un aumento della vasoconstrizione, dell'infiammazione e della fibrosi [23,24].

I recettori Toll-like (TLR [*Toll-Like Receptors*]) sono una famiglia di proteine che agiscono come sensori, aiutando il sistema immunitario a distinguere tra elementi propri ed elementi estranei (Martinez et al., 2020). SARS-CoV (e presumibilmente anche SARS-CoV-2) interagisce con i TLR nella membrana cellulare dell'ospite e aumenta l'espressione del gene 88 della risposta primaria alla differenziazione mieloide (MyD88). MyD88 è responsabile dell'attivazione del fattore di trascrizione nucleare kappa β (NF- κ β) e della promozione di una cascata infiammatoria che aumenta il danno polmonare [25].

Nelle infezioni da MERS-CoV, è stato osservato che un aumento dell'espressione del gene MyD88 era associato a una maggiore mortalità [26]. D'altra parte, l'infezione da SARS-CoV in

modelli murini ha mostrato che l'inibizione di NF- κ B ha portato a una riduzione del danno polmonare e a un aumento dei tassi di sopravvivenza. Quindi, questo meccanismo sembra essere di particolare importanza nelle infezioni da coronavirus [27], e può essere più aggressivo nella SARS-CoV-2 [12,22]. Alti livelli di espressione di NF- κ B giocano un ruolo importante nel processo di iperinfiammazione, stimolando i geni produttori di citochine (IL-1 IL-2 IL-6 TNF- α), chemochine (IL-8 e oxantina), proteine di adesione cellulare (ICAM, VCAM-1 e E-selectin), ed enzimi inducibili (ossido nitrico sintasi e cicloossigenasi II) [28]. Gli effetti fisiologici di queste sostanze possono amplificare il processo infiammatorio, a volte superando il limite delle barriere di difesa organiche innate contro gli agenti esogeni e creando un ambiente endogeno di stress ossidativo e infiammatorio [29].

Molti meccanismi fisiopatologici sono stati descritti per il SARS-CoV-2 (COVID-19), un virus che persiste nel 2021 in forma di pandemia. In questo lavoro, abbiamo riportato importanti aggiornamenti sui nuovi processi patologici di questa malattia virale al fine di comprendere meglio i loro meccanismi. Questo potrebbe aiutare nella ricerca di nuove alternative terapeutiche. Abbiamo condotto una revisione completa sui possibili meccanismi d'azione per i sintomi delle patologie associate con COVID-19 lunga e post-COVID-19.

2. METODI

2.1 CRITERI DI SELEZIONE DELLA RICERCA DELLA LETTERATURA

Recentemente, utilizzando un nuovo approccio multi-omico, abbiamo riportato sintomi, condizioni in comorbidità e possibili complicazioni a lungo termine di COVID-19 con una precisione superiore al 90% [30]. Abbiamo usato queste malattie e sintomi identificati – insieme a diverse nuove parole chiave – per cercare nel database della letteratura e recuperare associazioni e correlazioni specifiche. Abbiamo usato

il database Scopus, che ha permesso una ricerca migliorata e altamente specifica, utilizzando i termini nei filtri di query, tra cui titoli, abstract, parole chiave, anni di pubblicazione e tipi di ricerca. Inoltre, questa piattaforma rimane uno dei più grandi database globali di indicizzazione e sintesi e include contenuti scientifici *peer-reviewed* [31,32]. Per il nostro processo di ricerca, abbiamo utilizzato le seguenti parole chiave in varie combinazioni/stringhe: COVID-19, SARS-CoV-2, nCoV, 2019-n-cov, malattia autoimmune, artrite reumatoide, sindrome da shock tossico, tromboembolia, coagulazione intravascolare disseminata o ICD, embolia polmonare, fibrosi polmonare postvirale, tromboembolia polmonare, aritmia cardiaca, insufficienza cardiaca, sintomi gastrointestinali, complicazioni gastrointestinali, disfunzione olfattiva, disfunzione del gusto, ictus, sindrome di Guillain-Barré o GBS, encefalite, encefalopatia, ictus ischemico, emorragia intracerebrale, malattia cerebrovascolare, tromboembolia polmonare, aritmia cardiaca, insufficienza cardiaca, sintomi gastrointestinali, encefalopatia, eruzione eritematosa, eruzione cutanea, eruzione maculare, eruzione papulare, eruzione maculopapulare, lesioni pseudocillari, lesioni vescicolari, livedo, necrosi, ulcere orali, vesciche, lesioni erpetiformi, eruzione cutanea, disturbo post-traumatico da stress o PTSD, depressione, disturbo d'ansia, insonnia, attenzione compromessa, ansia, memoria compromessa, umore, depressione, disturbi depressivi, disturbo d'ansia, disturbo somatoforme del dolore, disturbo di panico, stanchezza cronica, disturbo dello spettro autistico, disturbo da deficit di attenzione, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, TOS, iperattività. Le parole chiave sono state selezionate sulla base della revisione effettuata da Leung et al. nel 2020 [9], e tutti i termini utilizzati dovevano essere presenti nei titoli, abstract e parole chiave dei documenti. Non c'era alcuna specificità di linguaggio. L'inclusione dei riferimenti si è basata sui documenti pubblicati negli ultimi sei mesi del 2020 che mostravano informazioni sulle complicazioni avverse a breve e lungo termine associate alla COVID-19.

3. RISULTATI

La ricerca bibliografica ha restituito 2495 pubblicazioni, ma solo 62 di questo insieme di riferimenti sono stati utilizzati per scrivere i risultati. Inoltre, sono stati aggiunti altri studi rilevanti. In totale, 134 pubblicazioni – tra cui revisioni sistematiche, meta-analisi, casi studio, studi clinici e studi di laboratorio – sono state utilizzate come materiale bibliografico per questa revisione. La tabella 1 mostra il numero di articoli secondo le combinazioni di parole chiave. Una distribuzione geografica degli articoli usati nella revisione è mostrata nella Figura 1.



Figura 1. Distribuzione geografica degli studi utilizzati in questa revisione e numero di articoli recensiti per sistema corporeo umano. La mappa mostra i Paesi in cui gli articoli sono stati prodotti, così come gli approcci ai sistemi corporei umani colpiti da complicazioni sanitarie post- e a lungo termine associate alla COVID-19.

Tabella 1. Risultati dettagliati della ricerca bibliografica trovata nel database Scopus.

1 Parole chiave/Stringhe	2 Numero di articoli recuperati
TITLE-ABS-KEY (Covid-19 OR sars-cov-2 OR 2019-n-cov AND “malattia autoimmune” OR “artrite reumatoide” OR “sindrome da shock tossico” OR tromboembolia) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, “ar”) OR LIMIT-TO (DOCTYPE, “re”))	973

TITLE-ABS-KEY (Covid-19 OR sars-cov-2 OR 2019-n-cov E “coagulazione intravascolare disseminata” O ICD O “embolia polmonare” O “fibrosi polmonare postvirale” O “tromboembolia polmonare” O “aritmia cardiaca” O “insufficienza cardiaca” O “sintomi gastrointestinali” O “complicazioni gastrointestinali” OPPURE “disfunzione olfattiva” OPPURE “disfunzione del gusto” OPPURE “ictus” OPPURE “GBS” OPPURE “encefalite” OPPURE “encefalopatia” OPPURE “ictus ischemico” OPPURE “emorragia intracerebrale” OPPURE “malattia cerebrovascolare”)	125
TITLE-ABS-KEY (Covid-19 OR sars-cov-2 OR 2019-n-cov AND “tromboembolia polmonare” OR “aritmia cardiaca” OR “infarto” OR “sintomi gastrointestinali” OR encefalopatia) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, “ar”) OR LIMIT-TO (DOCTYPE, “re”))	1398
TITLE-ABS-KEY (Covid-19 OR sars-cov-2 OR 2019-n-cov AND ‘eritematoso AND rash’ OR “rash maculare” OR “rash papulare” OR “rash maculopapulare” OR “pseudo-lesioni gelatinose” O “lesioni vescicolari” O livedo O necrosi O “ulcere orali” O vesciche O “lesioni erpetiformi” O “eruzione cutanea” O “disturbo post-traumatico da stress” O ptsd O depressione O “disturbo d’ansia”)	20
TITLE-ABS-KEY (Covid-19 OR sars-cov-2 OR 2019-n-cov AND insonnia OR “attenzione compromessa” OR ansia OR “memoria compromessa” OR umore OR depressione OR “disturbi depressivi” OR “disturbo d’ansia” “disturbo somatoforme del dolore” OR “disturbo di panico” OR “fatica cronica” OR “disturbo dello spettro autistico” OR “disturbo da deficit di attenzione” OR TOS OR iperattività)	65

1 Parole chiave usate nelle ricerche nel database Scopus; 2 Numero di pubblicazioni recuperate per ogni combinazione di parole chiave presentate al database Scopus.

Inoltre, una nuvola di parole riflette i termini più comuni relativi a questo studio di revisione (Figura 2).

[39,40]. Uno studio osservazionale di coorte sulla COVID-19 di Pablos et al., 2020 [41] ha studiato le malattie infiammatorie preesistenti nei pazienti. Lo studio ha identificato 456 pazienti reumatici con un'età media di 63 anni, e ha dimostrato un più alto fattore di rischio per la COVID-19 grave (28,1%) nei pazienti positivi in cui gli immunosoppressori erano utilizzati continuamente. Questi risultati hanno confermato gli studi di Haberman et al. [42]. Inoltre, uno studio trasversale sull'impatto della COVID-19 sui pazienti reumatici [42,43] ha osservato che i soggetti colpiti presentavano artralgia, mialgia e debolezza, con manifestazioni che precedevano i sintomi respiratori della COVID-19.

Le condizioni autoinfiammatorie sono state segnalate nei bambini, compresa la malattia di Kawasaki (KD [*Kawasaki Disease*]) [44]. Questa malattia colpisce prevalentemente i bambini sotto i cinque anni ed è caratterizzata da un processo infiammatorio acuto nei vasi di piccolo e medio calibro [45], con un maggiore coinvolgimento cardiaco e una maggiore risposta infiammatoria con attivazione dei macrofagi [46]. Inoltre, è stata trovata la miocardite in pazienti giovani senza alcuna precedente morbilità cardiaca [46], con pazienti classificati come critici e con un'elevata secrezione di citochine, ovvero con sindrome da distress respiratorio acuto. Nonostante il significativo aumento dei casi di KD dopo l'inizio della pandemia, sono necessari ulteriori studi per dimostrare l'associazione clinica.

[Meccanismi molecolari delle complicazioni del sistema immunitario](#)

Un profilo specifico di citochine è associato a diversi fattori nella fase grave di questa malattia, tra cui: l'induzione della produzione di interferone, la secrezione di interleuchina (ILs) 2 e 7, e la stimolazione dell'attivazione dei granulociti e la produzione di fattore di necrosi tumorale (TNF) [33,40], causando un'iperinfiammazione intravascolare con cambiamenti nell'angiogenesi e nella coagulazione [41]. Oltre a far comprendere la risposta immunitaria alla COVID-19, l'associazione dei sintomi con le malattie autoimmuni suggerisce che il SARS-CoV-2 può

innescare malattie secondarie associate a un profilo di immunosoppressione temporanea e alla presenza del virus [42,44].

3.2. COMPLICAZIONI DEL SISTEMA EMATOLOGICO

La fisiopatologia dell'infezione causata da COVID-19 coinvolge diversi sistemi organici essenziali per il mantenimento dell'omeostasi [12]. L'effetto diretto dell'iperinfiammazione del SARS-CoV-2 induce la produzione di sostanze chimiche endogene che promuovono l'alterazione dell'emostasi vascolare [18]. La coagulazione del sangue è direttamente influenzata dal rilascio di citochine procoagulanti e proinfiammatorie [47] che attivano la coagulazione intravascolare disseminata e la formazione di stati tromboembolici che possono colpire vari tessuti in modo aggressivo, soprattutto quelli più sensibili ai processi ischemici, come i tessuti polmonari, cardiovascolari e cerebrovascolari [13].

Meccanismi molecolari delle complicazioni del sistema ematologico

Il meccanismo di ingresso delle cellule SARS-Cov-2 è mediato dal recettore hACE2-R, che è espresso in diversi tessuti (ad esempio, polmone, cuore, muscolo liscio intestinale, fegato e reni) così come nelle cellule immunitarie e nell'endotelio vascolare [18,24]. Quando il virus si lega all'hACE2-R, la sua sequenza interna viene modificata, portando a una diminuzione della densità del recettore sul tessuto vascolare. Ciò è associato alla regolazione negativa dell'attività di hACE2-R e all'accumulo di angiotensina II (Ang II), che provoca vasocostrizione, effetti profibrotici e proinfiammatori, nonché infiammazione e fibrosi dei tessuti [13]. L'aumentata stimolazione delle citochine infiammatorie IL-1 e IL-6 da parte dei macrofagi a fenotipo M1 attivato (Interferone- γ) e l'eccessiva attività dell'Ang II portano all'attivazione endoteliale, all'aumento della permeabilità e alla coespressione delle molecole di adesione, generando così un fenotipo protrombotico [20,48]. Inoltre, questo è verificabile attraverso un aumento della produzione di altre sostanze (ad esempio, il fattore inibitore dell'attivatore del plasminogeno I (PAI), il fatto-

re di tessuto (TF) e il fattore von Willebrand (vWF)), le quali generano cambiamenti emostatici che lasciano l'endotelio infiammato, pre-adensivo e pro-trombotico. Questo denota un danno tissutale in corso [47,49], che provoca l'endotelite, mediata dalla SARS-CoV-2 che invade direttamente le cellule endoteliali [21].

3.3. COMPLICAZIONI DEL SISTEMA POLMONARE

La fisiopatologia della SARS-CoV-2 è complessa e colpisce diversi organi e sistemi; tuttavia, il sistema cardiopolmonare è gravemente colpito [50]. I polmoni – come organi bersaglio del sistema respiratorio – subiscono gradualmente un fallimento funzionale, che può essere verificato dall'ipossia e dai risultati patologici di autopsie minime e non invasive effettuate sui pazienti [15,51]. Un numero crescente di casi clinicamente studiati di infezione da SARS-CoV-2 ha dimostrato che questo virus colpisce il sistema polmonare, inducendo una grave insufficienza respiratoria [50,52], generando anche manifestazioni cliniche extrapolmonari [51,53,54].

Le disfunzioni che coinvolgono il sistema respiratorio sono tra gli eventi più aggressivi associati alle risposte immunitarie esacerbate causate dall'infezione virale [55]. La tempesta di citochine attiva i processi di difesa, stimolando le vie biochimiche e portando alla produzione di marcatori di danno tissutale e al collasso del tessuto polmonare [56,57,58]. Tra le principali patologie associate, possiamo evidenziare: insufficienza respiratoria [58,59], tromboembolia polmonare [5,50,60], embolia polmonare [61,62], polmonite [57,63], danno vascolare polmonare [64], e fibrosi polmonare postvirale [55,65]. La trombosi della vena polmonare si trova raramente, ma può presentarsi insieme a dispnea, tosse, dolore toracico e/o emottisi, causando embolia arteriosa sistemica [64]. L'embolia arteriosa sistemica, a sua volta, è associata alla patogenesi del tromboembolismo venoso e arterioso negli stati iper-coagulabili nei pazienti con COVID-19 [15,64,66]. In uno studio, i risultati clinici e patologici hanno indicato la presenza di un danno alveolare bilaterale diffuso

(DAD) in tutti i pazienti con SARS-CoV-2 [15,51]. I risultati macroscopici e microscopici della necropsia nei pazienti che avevano una grave infezione da COVID-19 hanno dimostrato la presenza di una patologia polmonare importante, descritta come una complicazione comune nei pazienti con COVID-19. La complicazione si è sovrapposta alla broncopolmonite acuta (secondaria), che era presente nel 78,6% dei pazienti e potrebbe essere considerata la principale causa di morte. Un altro dato importante, oltre alla patologia principale, è stata la presenza di occlusioni vascolari trombotiche/tromboemboliche [15,50]. Queste alterazioni ematologiche sono state classificate in cinque tipi di trombi polmonari: (I) microtrombi capillari; (II) trombi parzialmente presenti in arterie polmonari di medie dimensioni con occlusione completa del vaso; (III) trombi non organizzati in arterie polmonari di medie dimensioni che non riempiono completamente il lume del vaso e probabilmente rappresentano tromboembolismo invece di trombosi; (IV) emboli del midollo osseo; e (V) tromboemboli polmonari settici [5,15,51,67].

Trombi polmonari in arterie di medie dimensioni sono stati osservati nel 35,7% dei pazienti, causando infarto polmonare e/o emorragia polmonare [5]. Dopo i risultati dell'autopsia dei pazienti con infezione post-virale, è stato confermato che la COVID-19 è una malattia con una caratteristica sistemica [15,51]. A causa di un elevato coinvolgimento dei polmoni nell'infezione, aumenta il rischio di complicazioni cardiache e vascolari, tra cui lesioni miocardiche acute ed eventi trombotici/tromboembolici che possono interessare altri organi [15,58]. Nonostante l'evidenza dei cambiamenti patologici della broncopolmonite acuta secondaria, essa è stata descritta come una delle complicazioni più comuni nei pazienti con COVID-19 e può essere la principale causa di morte [57,63].

[Meccanismi molecolari delle complicazioni del sistema polmonare](#)

Nuove prove, che coinvolgono l'analisi dei dati di coespressione in 130.000 trascrittomi di cellule polmonari umane,

hanno rivelato che ci sono tre sistemi fisiologici direttamente coinvolti nella patogenesi della COVID-19: (I) il sistema chinina-kallicreina; (II) il sistema renina-angiotensina; (III) e il sistema di coagulazione coespresso con hACE2-R nelle cellule alveolari [58]. Questi sistemi sono fisiologicamente regolati da hACE2-R, e quando il SARS-CoV-2 infetta i polmoni, induce una triade letale nei pazienti critici, associata a insufficienza respiratoria, insufficienza cardiovascolare acuta e coagulopatia. Inoltre, la sovraespressione di hACE2-R durante l'infezione può deregolamentare questi sistemi, causando un edema polmonare infiammatorio acuto (sistema chinina-kallicreina), instabilità cardiovascolare (sistema renina-angiotensina) e tromboembolia (sistema di coagulazione) [58]. Altri meccanismi biochimici e immunopatogenetici della SARS-CoV-2 suggeriscono che l'iperinfiammazione, le cellule immunitarie attivate e i mediatori infiammatori (citochine e chemochine) contribuiscono al danno dell'endotelio alveolare, portando all'apoptosi delle cellule alveolari di tipo I (ATI) e alla degenerazione delle cellule alveolari polmonari di tipo II (ATII). Le ATI e le ATII formano il monostrato dell'epitelio alveolare [55]. In condizioni normali, le cellule ATII secernono surfattante, coprendo l'intero rivestimento dell'epitelio per facilitare l'espansione dell'alveolo. Entrambi i tipi di cellule sono strettamente connessi, con giunzioni strette che controllano il trasferimento di ioni e fluidi attraverso l'epitelio [68]. Le cellule endoteliali capillari sono collegate da giunzioni intercellulari e controllano l'afflusso di cellule infiammatorie e di liquidi nello spazio interstiziale [69]. Il SARS-CoV-2 infetta le cellule ATII residenti e i macrofagi alveolari che esprimono hACE2-R, attiva la secrezione di citochine e chemochine e aggrega le cellule immunitarie (neutrofili e monociti) che producono mediatori tossici, causando lesioni endoteliali ed epiteliali, portando alla morte delle cellule alveolari, al deposito di fibrina e alla formazione di membrane ialine [24,68]. Aumenta anche la permeabilità delle cellule infiammatorie alla migrazione, l'afflusso di globuli rossi (RBCs [*Red Blood Cells*]) e di liquido capillare nel sangue, e l'ac-

cumulo di liquido infiammatorio (edema alveolare), che riempie lo spazio d'aria e causa difficoltà di respirazione [55].

3.4. COMPLICAZIONI DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

I risultati fisiopatologici in pazienti con SARS-CoV e MERS-CoV hanno dimostrato che entrambi sono associati a lesioni miocardiche, miocardite e insufficienza cardiaca [70,71]. D'altra parte, i meccanismi principali del danno miocardico sono eterogenei e coinvolgono principalmente il sistema cardiopolmonare e vascolare [15]. In questi casi, il sistema cardiovascolare è colpito in diversi modi da una grave infezione delle vie respiratorie acute causata dalla SARS-Cov-2. Il danno miocardico viene rilevato nel 25% dei pazienti ospedalizzati con COVID-19, ed è associato a un aumento del rischio di mortalità [13]. L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, come l'infarto miocardico acuto di tipo I e II, associati all'infezione da SARS-Cov-2 aumenta significativamente il rischio di lesioni cardiache. Questo, a sua volta, porta a una prognosi negativa [72]. Sempre più prove cliniche e risultati epidemiologici hanno dimostrato che le comorbidità cardiovascolari dei pazienti possono essere associate a un aumento del rischio di morte causato dalla COVID-19 [7,73]. Inoltre, i risultati istopatologici macroscopici alla necropsia dei pazienti con COVID-19 hanno mostrato prove di malattia cardiaca cronica, tra cui ipertrofia miocardica (92,9%), aterosclerosi coronarica da lieve a grave (100%), e fibrosi miocardica focale (21,4%). L'infarto miocardico acuto è risultato essere una causa concomitante di morte nel 21,4% dei pazienti, e una significativa ipertrofia cardiaca era presente nel 7,1% dei pazienti con amiloidosi cardiaca ATTR-positiva [15].

La COVID-19 ha almeno cinque meccanismi fisiopatologici noti che hanno un impatto sul miocardio: (a) La rottura della placca aterosclerotica osservata nell'infarto miocardico di tipo I [21,74,75,76]; (b) lo squilibrio tra l'offerta e la domanda di ossigeno del miocardio nell'infarto miocardico di tipo II [21]. Da questo secondo tipo di infarto, si possono descrivere quattro

meccanismi specifici legati alla COVID-19 che sembrano essere rilevanti: aterosclerosi coronarica fissa che limita la perfusione miocardica, disfunzione endoteliale all'interno del microcircolo coronarico, grave ipertensione sistemica derivante da alti livelli circolanti di Ang II, e intensa vasocostrizione arteriolare e ipossia derivante dalla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o trombosi vascolare polmonare in situ; (c) infezione generalizzata (sepsi); (d) lesione polmonare; e (e) insufficienza respiratoria, legata a un grave stress fisiologico che può essere associato a elevazioni dei biomarcatori di tensione e lesioni miocardiche [77,78].

Le risposte patologiche e fisiologiche avverse - in combinazione con altri fattori, come l'età, il sesso, le comorbidità cardiovascolari e metaboliche - aumentano il rischio di lesioni cardiache, insufficienza funzionale e morte [10,21,79]. Inoltre, l'uso di protocolli terapeutici che richiedono polifarmacia (principalmente l'uso di farmaci antivirali) può causare disfunzione mitocondriale e cardiotossicità. Diverse classi di farmaci presenti nei protocolli di trattamento per COVID-19 possono aumentare il rischio di lesioni cardiache [10]. I pazienti con condizioni cliniche particolari, ad esempio il trattamento del cancro, hanno un alto rischio di cardiotossicità chemioterapica associata all'infezione da COVID-19 [19]. L'intensificazione del danno cardiaco può avvenire in presenza di altre condizioni cliniche, come aritmia, trombosi, malattia pericardica, miocardite, insufficienza cardiaca e sindrome di Takotsubo [80].

[Meccanismi molecolari delle complicazioni del sistema cardiovascolare](#)

Una grave infiammazione sistemica nei pazienti con SARS-CoV-2 è una delle cause del danno miocardico. Sono stati descritti alti livelli di citochine circolanti e mediatori della risposta tossica, tra cui IL-6, TNF- α , ossido nitrico e modulazione dell'attività del canale del calcio [81,82]. Si ritiene che l'azione di questi mediatori possa generare depressione miocardica negli stati iperinflammatori sistemici, compresa la sepsi [22,83,84,85].

Inoltre, è stata descritta un'augmentata invasione virale diretta del miocardio, in cui un certo numero di particelle virali entrano nelle fibre cardiache mentre il miocardio mostra un'augmentata espressione dell'hACE2-R che si lega alla punta della SARS-CoV-2 [18,23,86,87].

3.5. COMPLICAZIONI DEL SISTEMA GASTROINTESTINALE, EPATICO E RENALE

Complicazioni infiammatorie che coinvolgono l'apparato digerente non sono rare negli individui affetti da COVID-19 [88,89,90]. Sono state riportate in studi epidemiologici di pazienti colpiti dal nuovo coronavirus diverse manifestazioni cliniche come diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, anoressia [91], reflusso acido [88], emorragia gastrointestinale [92], mancanza di appetito [90], e costipazione [93]. Questi sintomi possono verificarsi durante le prime fasi della malattia, nota come fase virale, o manifestarsi come effetti gastrointestinali avversi a lungo termine [90]. I sintomi gastrointestinali sono stati associati al sistema immunitario e ai cambiamenti della flora intestinale, e sono legati alle comorbidità esistenti nei pazienti colpiti dal virus [90]. Obesità, età avanzata, diabete, dieta nutrizionale e malnutrizione sono tra i fattori che possono contribuire all'infiammazione sistemica e alla disfunzione dei metaboliti intestinali [94,95,96].

Una meta-analisi condotta con trentuno studi sulla prevalenza dei sintomi gastrointestinali in 4682 pazienti ha mostrato che i sintomi gastrointestinali più significativi derivanti dalla COVID-19 sono diarrea e anoressia [97]. Inoltre, in questo studio, è stato osservato che i pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva o che presentavano un'elevata gravità avevano una maggiore probabilità di dolore addominale e un aumento dei marcatori infiammatori epatici (ad esempio, aminotransferasi aspartato, alanina aminotransferasi). Un altro studio ha riportato che, tra le manifestazioni cliniche gastrointestinali, vomito e diarrea erano più comuni, con un'incidenza totale del 17,7%

(95% CI 13,9-21,5%) nei pazienti pediatrici [98]. Questo studio ha anche mostrato un tasso dell'85,8% (91/106) tra i casi che sono risultati positivi all'acido nucleico nelle feci dei bambini con COVID-19. Sapendo che le feci dei pazienti con COVID-19 possono risultare positive agli acidi nucleici della SARS-CoV-2, va considerata anche la possibile trasmissione della malattia attraverso la via fecale-orale [90,99].

I cambiamenti iperinflammatori causati da COVID-19 nei vasi cardiopolmonari possono indurre stati protrombotici che compromettono il flusso di sangue ad altri organi. Gli infarti renali (causati principalmente da tromboembolismo) nei pazienti con COVID-19 sono considerati rari. Gli eventi ischemici hanno una bassa incidenza di circa lo 0,1-1,4%, mentre la trombosi splenica non è stata descritta frequentemente [100]. I dati suggeriscono che le infezioni da COVID-19 possono causare disfunzioni renali macro e micro tromboemboliche e innescare un'ostruzione microvascolare e un infarto [101,102]. Idilman et. al. [102] hanno scoperto che un gran numero di pazienti con COVID-19 da lieve a moderato avevano deficit di perfusione (PD) nei polmoni e nei reni, che possono essere suggestivi della presenza di microangiopatia sistemica con microtrombosi.

[Meccanismi molecolari delle complicazioni del sistema gastrointestinale, epatico e renale](#)

I sintomi gastrointestinali causati dal SARS-Cov-2 si verificano quando l'infezione è associata all'asse polmone-intestino-cervello, dove il virus attiva i recettori intestinali, inducendo l'infiammazione nei tessuti e causando una carica virale elevata che genera problemi gastrointestinali [94]. L'infezione causa disturbi e riduzione delle colonie di microrganismi intestinali, che possono attivare le cellule immunitarie e provocare il rilascio di citochine pro-infiammatorie, causando la disbiosi del microbioma dell'individuo infetto e inducendo un ambiente infiammatorio che può aumentare l'infiammazione sistemica [94,99,103].

3.6. COMPLICAZIONI DEL SISTEMA SCHELETRICO E MUSCOLARE

I sintomi muscoloscheletrici possono essere associati all'incidenza dei sintomi neurologici centrali e periferici [104]. Gli studi mostrano che l'incidenza dei disturbi neurologici può colpire il sistema nervoso centrale (24,8%) e il sistema nervoso periferico (8,9%) – e può anche causare lesioni muscolo scheletriche (10,7%) [104].

Le infezioni virali causate dal SARS-CoV-2 possono generare malattie cutanee immunomediate [105,106]. L'uso di immunosoppressori per diminuire le reazioni iperinflammatorie (caratterizzate da iperattivazione dei macrofagi e alti livelli di citochine pro-infiammatorie nella COVID-19 [105]) erano legate al coinvolgimento indiretto del derma, con manifestazioni cutanee che si verificavano indipendentemente dallo stadio o dalla gravità della malattia [106,107]. Inoltre, le condizioni immunomediate, come la psoriasi e il lupus, sono associate a un aumentato rischio di infezione virale [106]. Tra di esse potrebbe esserci la dermatomiosite – una miopatia infiammatoria che colpisce la pelle e altri organi, generando debolezza ed eruzioni cutanee – che è stata riportata in pazienti infettati dal SARS-CoV-2 [108]. Altre malattie associate includono il lupus eritematoso sistemico (SLE), che è una malattia reumatologica cronica riscontrata come manifestazione diretta della COVID-19, così come diverse condizioni cliniche associate alla vasculite nei pazienti con SARS-CoV-2 [107].

Poiché le manifestazioni epiteliali della COVID-19 appaiono come danni ai livelli perifollicolari e placche eritematose causate dalla risposta mediata dalle cellule primarie, possono comparire dopo i primi sintomi generali della malattia, soprattutto in pazienti adulti eterogenei [105,108]. Inoltre, questi pazienti possono presentare eruzioni cutanee, orticaria e acrocianosi a tutte le età [108].

[Meccanismi molecolari delle complicazioni del sistema scheletromuscolare](#)

I meccanismi molecolari coinvolti nelle complicazioni del sistema scheletrico-muscolare partono dalla modulazione dell'espressione dei marcatori endogeni infiammatori neuromuscolari

[104]. Esiste una complessa interazione, mediata dalla contrazione del muscolo scheletrico, che coinvolge il sistema immunitario e il tessuto adiposo, contribuendo al controllo dello stato di salute e alla neutralizzazione dei processi infettivi virali [109]. Il muscolo scheletrico, soprattutto dopo una regolare attività fisica, è responsabile della produzione di miochine (citochine derivate dal muscolo) che segnalano uno stato di infiammazione muscolare fisiologica, che, in presenza della SARS-CoV-2, può essere notevolmente intensificata [109]. La produzione di citochine derivate dal muscolo (miochine) stimola la sovraespressione di hACE2-R umana e crea un ciclo di ricambio infettivo, legato all'invasione virale nel sistema nervoso periferico e nel sistema muscolo scheletrico. [109,110] La produzione di miochine stimola anche un ambiente infiammatorio muscolare prolungato, con alti livelli di IL-6 [109]. Nella stimolazione muscolare fisiologica attraverso l'attività fisica, questa miochina indurrebbe un ambiente anti-infiammatorio, riducendo il numero di macrofagi sottotipo 1 (M1-pro-infiammatorio) e aumentando il numero di macrofagi sottotipo 2 (M2-anti-infiammatorio). L'infezione da SARS-CoV-2 induce uno stato opposto, aumentando il tasso di macrofagi proinfiammatori e stimolando un aumento di IL-1, TNF- α e recettori Toll-like (TLR) [109]. Un'analisi dei modelli di espressione del sistema muscolare scheletrico umano ha mostrato che diversi tipi di cellule esprimono il recettore TMPRSS2, comprese le cellule vascolari, le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce, i periciti, le cellule staminali muscolari, i macrofagi, le cellule immunitarie adattative e i mionuclei. D'altra parte, solo le cellule muscolari lisce e i periciti esprimono hACE2-R [111].

L'infezione respiratoria primaria del SARS-CoV-2 induce un'infiammazione sistemica (CXCL10, IFN- α , IL-1B, IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α) che può avere un impatto sul sistema muscoloscheletrico attraverso l'espressione dei geni hACE2-R e TMPRSS2 in vari tipi di cellule muscoloscheletriche, permettendo un'infezione virale diretta. Tuttavia, il meccanismo dell'infezione muscoloscheletrica non è completamente compreso e richiede ulteriori studi [111,112].

I dati epidemiologici della pandemia di SARS dal 2002 al 2004 hanno identificato alcuni importanti sintomi muscoloscheletrici, tra cui debolezza generalizzata, affaticamento, atrofia delle fibre muscolari, estesa mialgia e disfunzioni muscolari come conseguenze comuni nei pazienti con forme moderate e gravi di questa malattia [111,113]. Questo suggerisce che l'infezione da SARS-CoV-2 ha portato a deficit di forza e resistenza muscolare, probabilmente a causa degli effetti proinfiammatori dell'infezione virale e del decondizionamento che si verifica durante il periodo di recupero [111,112,114]. In studi sperimentali sugli animali, è stata osservata una rapida riduzione del 20% della massa corporea 4 giorni dopo l'infezione da SARS [115], mentre uno studio sull'uomo ha notato quanto segue: atrofia generalizzata delle fibre muscolari, con necrosi sporadiche, infiltrazioni focali di fibre muscolari e infiltrazione di cellule immunitarie, squilibrio delle miofibrille e del flusso del disco Z, e demielinizzazione neuronale. Tutti questi fattori hanno contribuito alla debolezza muscolare e alla fatica [116,117,118].

3.7. COMPLICAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO

Gli impatti a breve e lungo termine sul sistema nervoso centrale dell'infezione da COVID-19 non sono chiari. Uno studio multicentrico retrospettivo di Mao et al. 2020 [119] è stato il primo a valutare le manifestazioni neurologiche nella COVID-19. Lo studio ha scoperto che erano presenti nel 36,4% dei 214 pazienti. Le manifestazioni più comuni erano del SNC (24,8%), seguite dalle manifestazioni del sistema nervoso periferico (8,9%). I sintomi più comuni nella COVID 19 sono stati la perdita di gusto, olfatto e udito, mal di testa, spasmi, convulsioni, confusione, disturbi visivi, dolori nervosi, vertigini, alterazione della coscienza, nausea e vomito, emiplegia, atassia, ictus ed emorragia cerebrale [120,121,122,123].

Anosmia e ageusia sono manifestazioni neurologiche semplici iniziali nella maggior parte dei pazienti con COVID 19 [120]. L'improvvisa perdita del gusto e dell'olfatto sono stati ufficial-

mente elencati dal Centro degli Stati Uniti per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) come sintomi di COVID-19 [123]. In uno studio di meta-analisi, i ricercatori hanno identificato cambiamenti nell'odore nel 35,8% (e nel gusto nel 38,5%) dei pazienti. Questi sintomi hanno probabilmente una base patologica legata all'infezione neurotropica al sistema gustativo o olfattivo [122,123].

La perdita dell'udito è stata riportata anche in pazienti infettati dal SARS-CoV-2. Uno studio di revisione di Almuferrij et al., 2020 [124] ha esaminato la possibilità che il sistema vestibolare sia interessato dal nuovo coronavirus, così come l'abuso di farmaci ototossici come l'azitromicina e l'idrossiclorochina può contribuire a cambiamenti in questo sistema [125]. Inoltre, Saniasiaya et al. 2020 [122] hanno riferito che la perdita dell'udito può essere causata dalla capacità del SARS-CoV-2 di deossigenare gli eritrociti, promuovendo uno stato di ipossia nel centro uditivo, che può portare a danni irreversibili.

In alcuni studi sono stati riportati sintomi neurologici aspecifici, che vanno dalla mialgia all'1,8-62,5%, mal di testa dallo 0,6-70,3%, e vertigini dallo 0,6-21% [120]. Sono state anche associate a COVID-19 delle crisi epilettiche [126]. Monti et al., 2020 [127] hanno riferito di un paziente senza storia della malattia e senza comorbidità che presentava crisi epilettiche. In questa indagine, gli anticorpi del recettore anti-NMDA sono stati trovati nel liquido cerebrospinale, forse caratterizzando l'encefalite anti-N-metil-D-aspartato (rNMDA), che è una sindrome neuropsichiatrica causata da processi immunomediati che mostrano autoanticorpi nel liquido cerebrospinale (CSF) [127]. Alcuni studi hanno anche collegato la COVID-19 alla sindrome da encefalopatia reversibile postpartum atipica, anche in una paziente normotesa, durante la gravidanza [128]. È stato ipotizzato che un'infezione peripartum con COVID-19 potrebbe aver innescato una disfunzione autoregolatoria cerebrale, portando alla rottura della barriera emato-encefalica e al successivo edema vasogenico [128].

L'ictus nella COVID-19 è una complicazione rara e ampiamente trattata. L'ictus, come complicazione, è accompagnato da

una cattiva prognosi, con un tasso di mortalità del 46,7%. La sua eziologia è multifattoriale, ma può essere favorita da eventi tromboembolici caratteristici della malattia [129,130]. In una revisione sistematica, la frequenza e le caratteristiche cliniche dell'ictus sono state valutate in 183 pazienti COVID-19. È stato dimostrato che il rischio di ictus era direttamente associato all'età avanzata e alle comorbidità [131]. Un altro studio di de Frisullo et al., 2020 [132] ha descritto il caso di una donna con infezione da SARS-Cov-2 che non presentava sintomi influenzali, ma improvvisamente ha presentato disturbi del linguaggio ed emiparesi sinistra. La risonanza magnetica cerebrale ha mostrato due piccoli infarti cerebrali acuti nella corteccia prerolandica destra [132].

Può verificarsi l'ictus ischemico - che coinvolge la circolazione anteriore con occlusione dei grandi vasi. Accade principalmente nelle prime fasi della convalescenza [129,130,133], ma può comparire anche più tardi [129,130,133,134]. D'altra parte, un aumento atipico dei casi di trombosi del seno arterioso venoso (TSA) (dal 7,7% al 28,0%) è stato riportato nei pazienti ospedalizzati con polmonite e associati a COVID-19 [133]. La TSA è solitamente classificata come un raro sottotipo di ictus che colpisce le donne e i giovani, con un'incidenza da 2 a 5 casi per milione di persone. Può portare a gravi complicazioni neurologiche, tra cui significativi deficit visivi e la morte [133].

[Meccanismi molecolari delle complicazioni del sistema nervoso](#)

Il meccanismo fisiopatologico responsabile di causare vari sintomi nella COVID-19 è la capacità del SARS-CoV-2 di indurre, nei casi gravi, una tempesta di citochine che innesca la cascata della coagulazione, causando complicazioni trombotiche come la coagulazione intravascolare disseminata (CID) [135]. Le malattie cerebrovascolari più riportate sono state l'ictus ischemico, l'ictus emorragico e la trombosi venosa cerebrale [120].

Rhea et al., 2020 [121] ritengono che la capacità neurotrofica e neuroinvasiva del SARS-CoV-2 sia uno dei principali meccani-

smi fisiopatologici responsabili di causare vari sintomi. Quando la proteina Spike (S1) del nuovo coronavirus si lega a hACE2-R, viene riconosciuta e catturata dalle cellule umane. Il cervello ha una vasta espressione di questa classe di recettori ed è probabilmente suscettibile all'infezione, portando al coinvolgimento di importanti regioni di questo organo [122]. La presenza dell'mRNA del SARS-CoV-2 (così come la facilità di S1 nell'attraversare la barriera emato-encefalica) è stata notata nel liquido cerebrospinale dei ratti, dove era penetrava in 11 diverse regioni del cervello [121].

3.8. COMPLICAZIONI E IMPATTI SULLA SALUTE MENTALE

Oltre alle patologie fisiche, la pandemia di COVID-19 ha creato nella popolazione mondiale un carico di salute mentale [136,137,138]. La quarantena e l'autoisolamento furono le principali misure adottate per prevenire la diffusione della malattia, con un conseguente brusco cambiamento dello stile di vita delle persone [137], il che ha portato panico e ansia a un numero significativo di individui [136].

In una meta-analisi che ha coinvolto 62382 partecipanti in diciannove studi, lo stress è stato identificato come la conseguenza di salute mentale prevalente (48,1%) della pandemia da COVID-19, seguita dalla depressione (26,9%) e dall'ansia (21,8%) [136,138]. In un altro studio di Burhmah et al. 2020 [137] con più di 4000 persone in Kuwait, hanno trovato che più del 50% degli intervistati aveva sintomi di depressione e ansia, e circa il 30% di loro aveva parenti e amici con una diagnosi di COVID-19. Nello stesso studio, il 39% aveva lasciato il lavoro, e oltre il 37% trascorrevano più di 2 ore al giorno seguendo le notizie sulla pandemia [137].

Gli operatori sanitari che lavorano per combattere il COVID-19 sono stati più gravemente colpiti da disturbi psichiatrici associati a depressione, ansia, insonnia, stress e traumi indiretti rispetto ad altri gruppi professionali [139]. In una meta-analisi con 10.267 professionisti della salute dalla prima linea pande-

mica, la depressione è stata trovata in 31.5% in questa classe [136]. La maggior parte dei professionisti colpiti erano donne (69.31%), sposati (59.37%), di età compresa tra 21 e 30 anni (23.84%) e non fumatori (81.46%) [138].

Gli effetti psicosociali negativi della COVID-19 sono stati sottovalutati, e ci sono pochi dati disponibili sull'impatto di questa malattia sulla salute mentale o sulle misure adottate per limitarne la diffusione nella popolazione generale o nelle persone che ne soffrono [136].

3.9. IL COVID-19 È UNA MALATTIA INFIAMMATORIA LEGATA ALLA TROMBOSI?

Dall'inizio della pandemia di COVID-19, la gravità della malattia è stata associata a marcatori di disturbi della coagulazione e indipendentemente associata allo sviluppo di insufficienza respiratoria, ipossia e morte [140]. Nei casi più gravi, il SARS-CoV-2 induce un processo infiammatorio intensificato (tempesta di citochine) che alla fine porta all'attivazione della cascata coagulativa, che causa vari fenomeni trombotici, compromettendo un adeguato apporto di sangue in molti organi del corpo [141]. Inoltre, i disturbi emodinamici della coagulazione possono colpire gli organi sensibili all'ipossia, tra cui il cuore, il cervello e i polmoni, compromettendo il mantenimento delle funzioni fisiologiche del paziente e causando potenzialmente la morte [140].

Lo stato protrombotico sembra essere la causa principale che contribuisce alle diverse e devastanti prognosi della COVID-19 grave. Questa malattia è stata descritta in associazione con stati ipercoagulabili ed eventi tromboembolici nei principali vasi sanguigni, nell'arteria polmonare e nei principali vasi degli arti. Questi portano all'ischemia degli arti, associata a sintomi neurologici, e a complicazioni, tra cui ictus, attività macro e micro tromboemboliche (che colpiscono la disfunzione renale) o infarto [12,142,143,144].

L'attivazione del sistema immunitario innato e la scarica di grandi quantità di sostanze coinvolte nel processo di infiamma-

zione vascolare contribuiscono anche all'aggressività dell'infezione SARS-CoV-2. Il circolo vizioso della produzione di Angiotensina II (Ang II) e della downregolazione di hACE2-R si esprime in modo massiccio nell'endotelio arterioso e venoso. Questo provoca un ambiente favorevole che diffonde la coagulazione intravascolare. Così, l'infezione virale penetra nell'endotelio vascolare, riducendo la densità dei recettori hACE2-R e generando una catena di eventi (come risultato dell'azione infiammatoria di Ang II) che induce un ambiente proadesivo per l'aggregazione e la migrazione di cellule infiammatorie macrofagiche, leucociti e linfociti. Questi producono interferone-gamma, TNF-alfa, IL-1, IL-6 e fattori profibrotici come il fattore tissutale, il fattore attivante il plasminogeno-1 e il fattore von Willebrand (Liu et al., 2020; Escher et al., 2020; Zachariah et al., 2020; Varga et al., 2020; Hamming et al., 2007; Boisrame-Helms et al., 2013). A causa di queste condizioni, l'eparina e farmaci simili hanno mostrato effetti farmacologici positivi sulla coagulazione disseminata e sull'infiammazione vascolare [145,146]. Inoltre, possono avere altri effetti non anticoagulanti e antinfiammatori, essendo rilevanti negli aspetti clinici dei pazienti infetti. Pertanto, diversi studi scientifici hanno indicato che queste proprietà non anticoagulanti possono essere coinvolte nei seguenti meccanismi immuno-infiammatori: (a) legame alle citochine infiammatorie, (b) inibizione della chemiotassi dei neutrofili e della migrazione dei leucociti, (c) neutralizzazione del fattore peptidico del complemento a carica positiva C5a, e (d) sequestro delle proteine della fase acuta [147,148,149,150]. Così, l'eparina può diminuire i livelli di biomarcatori infiammatori. Tuttavia, per provare queste indicazioni, devono essere condotti ulteriori studi [151].

I trattamenti farmacologici alternativi nei protocolli sperimentali di riposizionamento dei farmaci possono contribuire a ridurre gli effetti aggressivi dell'iperinfiammazione generata dalla COVID-19 [152]. I farmaci statine sono utilizzati per trattare la malattia coronarica, e hanno meccanismi biochimici legati all'inibizione delle vie proinfiammatorie, così come l'inibizione diretta della proteasi principale del virus [152]. La loro alterazio-

ne più comune nei profili farmacocinetici è attraverso l'elevazione delle aminotransferasi (AST e ALT), con occasionali aumenti della fosfatasi alcalina e della bilirubina totale [153]. Anche se ci sono poche prove scientifiche sugli aspetti farmacodinamici e tossicologici di questi farmaci [153,154], è stato dimostrato che l'uso delle statine nei pazienti con COVID-19 è sicuro [152].

La COVID-19 coinvolge comunemente il sistema cardiovascolare [54,155]. Tra 1/5 e 1/3 dei pazienti ospedalizzati studiati ha mostrato prove di lesioni miocardiche, definite come la presenza di alti livelli di marcatori biochimici al momento dell'ammissione. La troponina cardiaca (hsTnI) è lo standard di riferimento per la diagnosi di lesioni miocardiche [16,156]. Questi pazienti erano generalmente anziani e avevano una maggiore prevalenza di ipertensione, diabete mellito, coronaropatia e insufficienza cardiaca rispetto a quelli con livelli di troponina normali [56,157].

La lesione miocardica è associata a una maggiore necessità di supporto ventilatorio meccanico e a una maggiore mortalità in ospedale [13]. Sebbene il cuore sia un organo centrale e importante per il mantenimento dell'omeostasi corporea, sono coinvolti anche diversi altri organi importanti, e l'impatto diretto o indiretto del virus sul miocardio può influenzare il mantenimento dei livelli di pressione sanguigna, la coagulazione del sangue e, di conseguenza, i modelli di ossigenazione dei tessuti [66].

I sintomi precedentemente descritti sono tra le principali manifestazioni osservate nel tessuto polmonare che possono portare al fallimento acuto del sistema cardiorespiratorio dei pazienti con grave COVID-19 [56]. Anche se inizialmente si credeva che fosse una sindrome caratterizzata da lesioni polmonari acute, insufficienza respiratoria e morte, ora sembra che questa patologia sia caratterizzata da una eccessiva citochinemia, con conseguente infiammazione endoteliale, trombosi microvascolare e insufficienza d'organo multipla [2].

4. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Tutte le sintomatologie e i cambiamenti fisiopatologici sistemici presentati finora per la COVID-19 hanno una cosa in comune: coinvolgono sempre sistemi organici integrati con dinamiche ematologiche e vascolari. I principali sistemi corporei umani interessati dai sintomi a lungo e post-COVID-19 sono rappresentati nella Figura 3.

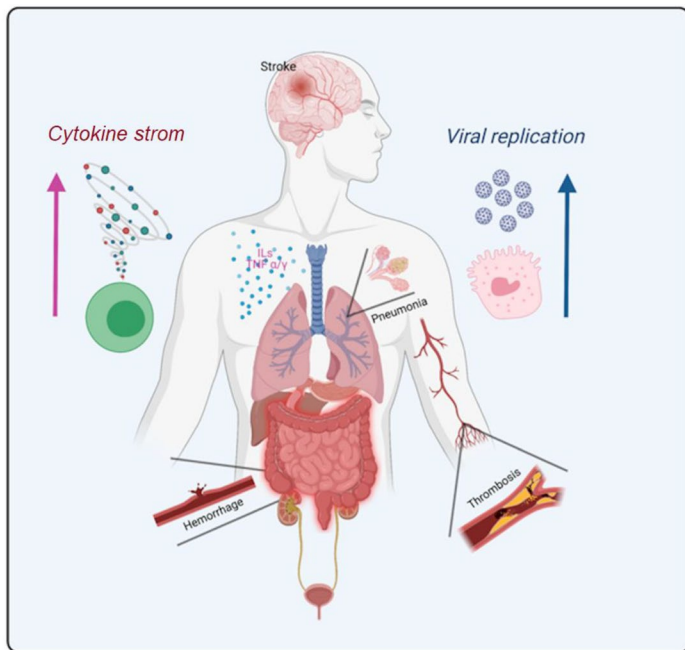


Figura 3. I sistemi del corpo umano più rilevanti colpiti dai sintomi associati a long-COVID-19 e post-COVID-19 trovati negli articoli utilizzati in questa revisione.

L'infezione virale porta a una reazione immunologica aggressiva, che compromette direttamente e indirettamente il sistema cardiopolmonare. Tuttavia, i cambiamenti ematologici causati dall'infiammazione vascolare portano a un microambiente per la formazione di tromboembolismo, che colpisce altri organi vi-

tali, come il sistema nervoso, il tratto gastrointestinale, il fegato e i reni. Inoltre, questa infezione virale può portare alla destabilizzazione del fegato, che segnala uno stato di massima allerta per tutto l'organismo, e genera un aumento dei marcatori biochimici plasmatici di aggressione tissutale prodotti in risposta agli agenti dannosi per i tessuti. La tabella 2 riassume tutti i sintomi COVID-19 post- e a lungo termine per ogni apparato del corpo umano descritto in questa recensione [6,9,34,50,56,96,99,118,121,122].

Tabella 2. Sintomi di Long-COVID e Post-COVID classificati e riassunti secondo il sistema del corpo umano.

Sistema	Sintomi	Post-COVID	Lungo-COVID
Audio vestibolare	Ageusia	X	
	Anosmia	X	
	Iposmia	X	
	Perdita dell'udito	X	
Cardiovascolare	Miocardite	X	
	Insufficienza cardiaca	X	
	Ipertrofia miocardica	X	
	Aterosclerosi coronarica da lieve a grave	X	X
	Fibrosi miocardica focale		X
	Infarto miocardico acuto di tipo I		X
	Infarto miocardico acuto di tipo II		X
	Shock cardiogeno	X	
	Aritmia	X	
	Malattia pericardica	X	
Sindrome di Takotsubo		X	
Malattia cardiaca cronica		X	

	Grave arteria coronaria		X
Dermatologico	Psoriasi		X
	Lupus eritematoso sistemico		X
	Vasculite		X
	Dermatomiosite		X
	Malattia reumatologica cronica		X
Gastrointestinale	Diarrea	X	
	Nausea	X	
	Vomito	X	
	Dolore addominale	X	
	Anoressia	X	
	Reflusso acido	X	
	Emorragia gastrointestinale	X	
	Mancanza di appetito	X	
	Costipazione	X	
	Cambiamenti nell'asse polmone-intestino-cervello		X
	Cambiamenti nella flora intestinale		X
	Disturbi e disintegrazione dei microrganismi intestinali		X
	Disbiosi del microbiota		X
	Disfunzione dei metaboliti intestinali		X
Ematologico	Rottura dell'emostasi	X	
	Endotelite	X	
	Coagulazione intravascolare disseminata	X	
	Fenotipo protrombotico	X	

	Malattia coagulativa	X	
Epatico	Alterazione dei biomarcatori infiammatori del danno epatico	X	
	Macro e micro tromboembolico	X	
Sistema immunitario	Sintomi autoimmuni secondari associati all'immunosoppressione	X	
	Inflammatione vascolare e miocardite	X	
	Sindrome di Guillain-Barré	X	
	Paralisi motoria	X	
	Artrite reumatoide	X	
	Artralgia	X	
	Mialgia	X	
	Debolezza	X	
	Malattia di Kawazaki	X	
Salute mentale	Depressione	X	
	Sindrome da panico	X	
	Ansia	X	
	Stress	X	
	Disturbi psichiatrici	X	
	Angoscia	X	
	Insonnia	X	
	Effetti psicosociali negativi	X	
	Sindrome da panico	X	
Sistema nervoso	Mal di testa	X	
	Spasmi	X	
	Convulsioni	X	
	Confusione	X	
	Problemi di vista	X	

	Dolore ai nervi	X	
	Vertigini	X	
	Problemi di coscienza	X	
	Nausea	X	
	Vomito	X	
	Emiplegia	X	
	Atassia	X	
	Infarto (AVC)	X	
	Emorragia cerebrale	X	
	Sintomi neurologici aspecifici		
	Attacchi epilettici		X
	Mialgia		X
	Encefalite anti-N-Metil-D- Aspartato (rNMDA)		X
	Sindrome da encefalopatia reversibile postpartum atipica	X	
Renale	Disfunzione renale	X	
	Microangiopatia sistemica renale con microtrombosi	X	
Polmonare	Infarto polmonare	X	
	Emorragia polmonare	X	
	Insufficienza respiratoria	X	
	Tromboembolia polmo- nare	X	
	Embolia polmonare	X	
	Polmonite	X	
	Broncopolmonite secon- daria	X	X
	Trombosi della vena polmonare	X	

	Fibrosi polmonare post-virale	X	X
	Insufficienza respiratoria cronica	X	X
	Dispnea	X	
	Tosse	X	
	Dolore al petto	X	
	Hemoptysis	X	
Skeletomuscolare	Dermatomiosite		X
	Debolezza generalizzata		X
	Fatica		X
	Atrofia delle fibre muscolari		X
	Mialgia estesa		X
	Disfunzione muscolare		X
	Deficit di forza e resistenza muscolare		X
	Atrofia muscolare generalizzata		X
	Necrosi sporadica e focale delle fibre muscolari		X
	Demielinizzazione neuronale		X

Le prospettive di evoluzione della patologia sistemica COVID-19 valuteranno i suoi effetti degenerativi a lungo termine e le sue conseguenze, come si presentano in organi sempre al lavoro (miocardio e cervello) e stabili (tessuti molli). Inoltre, l'infezione virale tardiva è stata collegata ad altri disturbi, cambiamenti patofisiologici in donne incinte e feti, alterazioni del profilo di memoria e ragionamento, dolori muscolari e articolari e alterazione dell'intervallo dell'onda QT cardiaca. Alcuni di questi possono essere coinvolti nella sensibilizzazione del sistema immunitario ai virus in modo tale che, anche se l'organismo li elimina, mantengono una memoria immunitaria latente. Questa

è attualmente una delle principali ipotesi proposte per spiegare gli effetti tardivi della COVID-19 in alcuni organi. Anche nei tessuti più protetti, le particelle virali possono essere trovate grazie alla loro capacità di invadere il tessuto vascolare (arterie e vene).

Le risposte avverse postvaccinazione possono essere una fonte di studio nei prossimi mesi. Inoltre, nuove terapie che coinvolgono la riproposizione di farmaci applicati all'infiammazione vascolare e all'anticoagulazione, nuovi bersagli molecolari coinvolti nella dinamica della patogenesi della COVID-19 per lo sviluppo di inibitori chimici, e terapie cellulari con cellule staminali mesenchimali (MSC) meritano anche di essere seriamente studiate.

9 – COMPLICAZIONI NEUROLOGICHE DELLA COVID-19 ASSOCIATE ALL'ETÀ: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

Tratto e tradotto da

Sullivan BN e Fischer T (2021) Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Fronte. Aging Neurosci.* 13:653694.



<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.653694>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Le malattie infettive, che variano in gravità dai sintomi di un lieve raffreddore a gravi distress respiratori acuti, sono attribuite ai coronavirus (CoV). La maggior parte di questa grande famiglia di virus è trasmessa tra le specie non umane, tuttavia, la zoonosi occasionale ha portato a sette ceppi noti di CoV che infettano e causano malattie negli esseri umani. Di questi, tre ceppi di CoV umani (huCoVs) sono emersi negli ultimi due decenni e possono promuovere gravi malattie e persino la morte. Il coronavirus respiratorio acuto grave (SARS-CoV) e la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS)-CoV, sono emersi rispettivamente nel 2003 e nel 2012, causando malattie e mortalità globali significative (Drosten et al., 2003; Memish et al., 2013). Nel dicembre 2019, un nuovo ceppo di CoV, ora designato SARS-CoV-2, è stato segnalato per la prima volta per infettare l'uomo e causare una grave malattia, denominata CoV disease-19 (COVID-19).

Mentre la maggior parte degli individui con COVID-19 presenta sintomi da lievi a moderati, altri sviluppano una malattia più grave, che porta alla morte in un sottoinsieme di questi pazienti. La rapida trasmissione del virus ha portato a una pandemia globale con centinaia di milioni di infezioni e milioni di morti, in tutto il mondo, che rimane in corso al momento di questa revisione (Huang et al., 2020; WHO, 2021).

Sebbene sia considerato principalmente un virus che colpisce il sistema respiratorio, un numero crescente di studi di casi ha evidenziato conseguenze neurologiche sostanziali dell'infezione da SARS-CoV-2. Infatti, i *Centers for Disease Control* (CDC) elencano una nuova confusione o l'incapacità di svegliarsi come indicatori di una grave presentazione della COVID-19, che richiede un'attenzione medica di emergenza (CDC, 2020). I primi rapporti da Wuhan, Cina, hanno messo in guardia sul potenziale neuroinvasivo del SARS-CoV-2, poiché più pazienti hanno sviluppato mal di testa e vertigini, anosmia e/o ageusia, che sono stati spesso riportati come sintomi iniziali dell'infezione e della malattia (Chen N. et al., 2020; Huang et al., 2020; Mao et al., 2020; Yang et al., 2020). Inoltre, l'insorgenza acuta di sintomi neurologici più gravi, tra cui lo stato mentale alterato (encefalopatia), la meningoencefalite, le malattie demielinizzanti e l'ictus sono sempre più segnalati nei pazienti infettati dal SARS-CoV-2 (Al-Olama et al., 2020; Farhadian et al., 2020; Lodigiani et al., 2020; Lu et al., 2020; Scullen et al., 2020; Tunç et al., 2020). Molti report che rivelano l'età dei soggetti studiati suggeriscono che i pazienti di età superiore ai 50 anni abbiano maggiori probabilità di sperimentare gravi complicazioni neurologiche, tuttavia diverse manifestazioni neurologiche di nuova insorgenza sono state riportate anche tra gli individui più giovani e sembrano essere una complicazione comune della COVID-19. C'è quindi un bisogno critico di indagare l'impatto della COVID-19 sul sistema nervoso centrale (SNC). Qui, presentiamo le prove di un ruolo diretto o indiretto del SARS-CoV-2 nel promuovere la malattia neurologica negli individui lungo tutto l'arco della vita attraverso una revisione sistematica della letteratura e meta-ana-

lisi. Discutiamo anche la potenziale fisiopatologia delle lesioni del SNC associate alla SARS-CoV-2 e le potenziali complicazioni neurologiche a lungo termine dell'infezione nei pazienti guariti, compreso il potenziale impatto della malattia sull'invecchiamento patologico del cervello.

2. METODI

2.1 STRATEGIA DI RICERCA E SELEZIONE DEGLI STUDI

È stata condotta una revisione sistematica allo scopo di identificare la popolazione di pazienti COVID-19 con diagnosi di nuove condizioni neurologiche durante il decorso della malattia. Questa revisione è stata progettata e organizzata secondo le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) (Moher et al., 2009). Il database PubMed-NCBI è stato sistematicamente ricercato per la letteratura *peer-reviewed* che presenta dati clinici originali di pazienti COVID-19 con diagnosi di una condizione neurologica. La ricerca su PubMed-NCBI è considerata completa e affidabile, poiché oltre il 90% di MEDLINE è coperto da questo database, quindi la ricerca di ulteriori database è stata ritenuta non necessaria (Williamson e Minter, 2019). I manoscritti pubblicati dal 2019 al 4 aprile 2021 sono stati interrogati utilizzando i seguenti termini di ricerca: (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2”) AND (“Cervello” OR “Neuro” OR “Infarto” OR “Convulsioni” OR “Anosmia” OR “Ageusia” OR “Guillain-Barré” OR “Mal di testa” OR “Vertigini” OR “Confusione” OR “Coscienza Alterata” OR “Convulsioni” OR “Encefalopatia” OR “Meningite”) NON “review.” La ricerca è stata ristretta ai report *full text peer-reviewed* disponibili in inglese contenenti dati clinici originali. Gli articoli preprint non sono stati inclusi. Lo scopo di questa revisione sistematica e meta-analisi era di valutare il tipo e l'incidenza delle complicazioni neurologiche della COVID-19 in relazione all'età. Sono quindi stati inclusi solo articoli pubblicati con dati clinici originali contenenti i seguenti

criteri: (1) età dei pazienti presenti nello studio, (2) diagnosi di manifestazioni neurologiche di nuova insorgenza e (3) infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio. I criteri di esclusione includevano: (1) qualsiasi condizione neurologica preesistente nota, (2) un'infezione virale o parassitaria nota, e/o (3) opinioni, punti di vista, aneddoti personali e recensioni. Le convulsioni sono state riportate in un maschio di 6 settimane positivo al SARS-CoV-2 (Dugue et al., 2020), tuttavia, questo caso è stato escluso dall'analisi perché non si poteva escludere una storia di convulsioni, a causa della giovane età. Una donna di 80 anni con demenza di Alzheimer, che ha sviluppato un ictus (Xiong et al., 2020) e una donna di 52 anni con infezione da HIV con sindrome encefalitica reversibile posteriore (PRES [*Posterior Reversible Encephalitic Syndrome*]) (Anand et al., 2020a) sono stati anche esclusi dalle analisi, in quanto queste comorbidità non potevano essere escluse come confondenti significativi per lo sviluppo della malattia neurologica nel contesto di COVID-19.

2.2 ESTRAZIONE E SINTESI DEI DATI

Gli articoli controllati per l'inclusione sono stati rivisti indipendentemente da BNS e TF, e le seguenti informazioni sono state estratte per l'analisi: età, sesso, manifestazione neurologica, gravità dei sintomi COVID-19, comorbidità, e presenza di virus nel CSF o nel cervello durante autopsia. Tutti i dati sono stati acquisiti e conservati in una cartella di lavoro Microsoft Excel. Qualsiasi disaccordo sull'inclusione è stato risolto tramite discussione.

Per ridurre gli effetti dell'eterogeneità tra i casi riportati, le diagnosi/sintomi neurologici sono stati valutati e classificati come malattia cerebrovascolare (CVD [*CerebroVascular Disease*]), neuropatia periferica, encefalopatia, malattia demielinizzante, disturbo dell'olfatto e/o del gusto e malattia infiammatoria del SNC. La categoria "altro" è stata inclusa per catturare i pazienti che presentavano sintomi neurologici, ma la causa sottostante non è stata determinata o identificata. Questo è ampliato nella

Tabella 1 supplementare. I risultati dicotomici sono stati creati per ogni categoria di malattia del SNC per i test statistici. Le comorbidità segnalate sono state anche ridotte a variabili dummy per valutare le potenziali relazioni con ipertensione (HTN), diabete mellito (DM), disturbi lipidici, obesità, nessuno e altro. Questo è approfondito nella **Tabella supplementare 2**. Per le analisi, le comorbidità sono state scalate in base alla loro relazione complessiva con CVD, che aveva la più forte associazione con l'età e la gravità della COVID-19. I punteggi sono stati progettati come segue: Nessuno = 0, altro = 1, obesità = 2, disturbo lipidico = 3, DM = 4, HTN = 5. Questo ha permesso l'inclusione di più comorbidità segnalate sintetizzando un "punteggio di comorbidità" per ogni paziente pari alla somma dei punteggi individuali. Per esempio, un paziente con HTN e DM avrebbe un punteggio di comorbidità = 9. "Nessuno" include solo i rapporti che hanno specificamente dichiarato l'assenza di comorbidità. I rapporti che non includevano comorbidità sono stati esclusi dalle analisi che richiedevano questi dati. La gravità di COVID-19 è stata convertita in variabili ordinali come segue: asintomatico = 0, lieve = 1, moderato = 2, grave = 3, critico = 4.

2.3 ANALISI STATISTICHE

I test statistici sono stati eseguiti utilizzando Prism 9 per MacOS (v9.1.1) e il software di statistica online, Intellectus Statistics (2021)¹. I grafici sono stati costruiti con Prism e Microsoft Excel. Le statistiche riassuntive per i dati dei singoli pazienti sono state calcolate per ogni variabile. Una valutazione generale della relazione tra l'età e ogni categoria di malattia neurologica è stata condotta attraverso una semplice regressione lineare utilizzando una codifica dummy (esiti dicotomici) per la categoria di malattia neurologica. Sono state costruite delle matrici di correlazione di Pearson per valutare le relazioni di coppia tra le variabili. Lo standard di Cohen è stato utilizzato per valutare la forza delle relazioni, dove i coefficienti tra $\pm 0,10$ e $\pm 0,29$ rappresentano un piccolo effetto, i coefficienti tra $\pm 0,30$ e $\pm 0,49$ rappresentano

un effetto moderato, e i coefficienti di $\pm 0,50$ e oltre indicano un grande effetto (Cohen, 1998). Il risultato delle correlazioni è stato esaminato usando le correzioni di Holm per aggiustare i confronti multipli basati su $\alpha = 0,05$. L'analisi della varianza (ANOVA [Analysis of variance]) è stata condotta per valutare se ci fossero differenze significative nella gravità COVID-19 o nel punteggio delle comorbidità tra i livelli della categoria della malattia neurologica. I confronti a coppie Tukey sono stati condotti per tutti gli effetti significativi sulla base di $\alpha = 0,05$. Per ogni test statistico, sono stati inclusi solo i dati dei pazienti con tutte le variabili studiate. I casi con dati mancanti sono stati esclusi dall'analisi. Come tale, viene riportato il n per ogni test o sintesi.

3. RISULTATI

3.1 RISULTATI DELLA RICERCA E CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

Dei 4.611 record iniziali recuperati, 4.372 sono stati esclusi in base ai nostri criteri di esclusione (Figura 1). 239 articoli in totale sono stati inclusi in una valutazione complessiva per la prevalenza di condizioni neurologiche riportate in tutti i pazienti con COVID-19 confermata ($n = 2.307$) (Figura 2). La prevalenza di pazienti COVID-19 con condizioni neurologiche è stata valutata per età (anni) da un totale di 230 articoli ($n = 584$) in cui le singole età potevano essere estratte (Tabella 1). Le diagnosi dei pazienti sono state categorizzate nelle seguenti condizioni neurologiche generali: malattie cerebrovascolari (CVD), neuropatie periferiche, encefalopatie, malattie demielinizzanti, disturbi dell'olfatto e/o del gusto e malattie infiammatorie del SNC. Un'ulteriore categoria di "altro" è stata attribuita ai pazienti che presentavano sintomi neurologici, ma con causa sottostante non è stata determinata o identificata (Figura 2). I disturbi dell'olfatto e/o del gusto sono stati la manifestazione neurologica prevalente con 1.303 casi identificati, ovvero il 56,5% del totale. CVD, compre-

si ictus e microemorragie, è stato visto meno frequentemente, ma ha avuto un impatto di circa un quarto del totale ($n = 584$). Ciascuna delle restanti condizioni neurologiche comprendeva meno del dieci per cento del totale riportato con encefalopatia e “altro” che rappresentano rispettivamente il 5,3% ($n = 122$) e il 6,8% ($n = 156$). Meno prevalenti, ma comunque significative condizioni neurologiche segnalate includono anche la neuropatia periferica [ad esempio, la sindrome di Guillain-Barré (GBS) e la neuromiopia da malattia critica (CIM)], malattie infiammatorie del SNC (ad es, encefalite e mielite), e malattia demielinizzante [per esempio, lesioni demielinizzanti multifocali e encefalomielite acuta disseminata (ADEM)], che costituiscono rispettivamente il 3,3% ($n = 75$), il 2,1% ($n = 49$), e lo 0,8% ($n = 18$) dei soggetti totali.

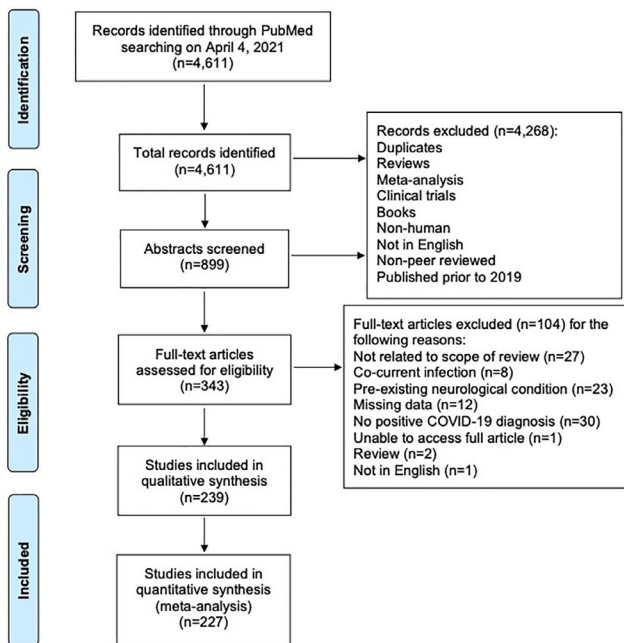


Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA della ricerca sistematica della letteratura e dello screening degli studi su pazienti COVID-19 con condizioni neurologiche.

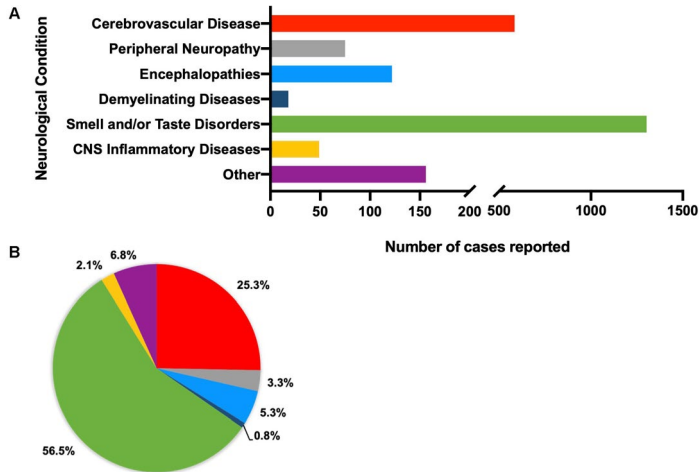


Figura 2. Numero totale (A) e percentuale di (B) condizioni neurologiche riportate che si verificano nei pazienti, indipendentemente dai dati demografici (totale $n = 2.390$). Le singole diagnosi sono state categorizzate come malattie cerebrovascolari ($n = 592$), neuropatie periferiche ($n = 75$), encefalopatie ($n = 175$), malattie demielinizzanti ($n = 23$), disturbi dell'olfatto e/o del gusto ($n = 1.303$), malattie infiammatorie del SNC ($n = 45$), e altro (sintomi neurologici che non possono essere attribuiti a una specifica condizione neurologica, come mal di testa, crisi, atassia, afasia) ($n = 177$).

9 - Complicazioni neurologiche della COVID-19 associate all'età: revisione sistematica e meta-analisi

Age range	7	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80
Neurological diagnosis	7 [References]	22	18	20	22	19	16	11	20
Confidence score	3 (15.0%) [References]	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)
Parosmia	1 (5.0%) [References]	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Phantosmia	1 (5.0%) [References]	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Encephalopathy	2 (10.0%) [References]	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Dysmhyoling diagnosis	1 (5.0%) [References]	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	2 (10.0%)
Small Artery Disease	0 (0.0%) [References]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
CNS inflammatory diseases	3 (15.0%) [References]	4 (20.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)
Other	4 (20.0%) [References]	4 (20.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)

Tabella 1. Numero totale (n = 584) e percentuale di ogni condizione neurologica riportata nei pazienti con diagnosi di COVID-19 per decade di età.

3.2 RIASSUNTO DEI DATI DEI SINGOLI PAZIENTI PER LE META-ANALISI

I dati di 510 pazienti sono stati estratti da 227 rapporti pubblicati, dai quali è stato possibile abbinare l'età e la complicazione neurologica. Quando possibile, sono stati isolati anche il sesso, la gravità di COVID-19, la comorbidità e la presenza di virus rilevabile nel liquido cerebrospinale (CSF). Come descritto sopra, le diagnosi neurologiche sono state ampiamente categorizzate in CVD, malattia infiammatoria del SNC, malattia demielinizante, encefalopatia, neuropatia periferica, disturbi gusto/olfattivi e altro. Frequenze e percentuali delle singole diagnosi incluse in queste categorie sono elencate nella [Tabella 1 supplementare](#). Il CVD più frequentemente segnalato era l'ictus, di vari tipi ($n = 230$, 89%). Tra le malattie infiammatorie del SNC, la meningoencefalite è stata la più frequente ($n = 22$, 47%). L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) è stata la malattia demielinizante più frequentemente riportata ($n = 9$, 60%). Nella categoria di encefalopatia, sono state segnalate diverse diagnosi di encefalopatia a frequenza massima ($n = 47$, 83%), mentre le neuropatie periferiche osservate più frequentemente erano diverse manifestazioni di GBS ($n = 54$, 84%). La perdita dell'olfatto (anosmia) è stata la complicazione più frequente dei disturbi gusto-olfattivi ($n = 11$, 31%) e diverse manifestazioni di cefalea ($n = 18$, 49%) sono state la manifestazione neurologica più frequentemente categorizzata come "altro", che include manifestazioni neurologiche per le quali non è stata identificata la causa sottostante.

Le comorbidità sono state segnalate per 363 dei 510 pazienti per i quali è stato possibile estrarre i dati dei singoli pazienti. I fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, tra cui l'ipertensione (HTN), il diabete mellito (DM), l'obesità e l'iperlipidemia, erano le comorbidità più frequenti tra i pazienti COVID-19 con manifestazioni neurologiche ([Tabella supplementare 2](#)). Per valutare l'associazione delle comorbidità dichiarate con le manifestazioni neurologiche, le comorbidità sono state limitate a HTN, DM, obesità e disturbi lipidici, che comprende iperlipidemia, dislipidemia e ipercolesterolemia. Tutte le altre comorbidità riportate sono state incluse come "altro".

Anche se il numero di maschi superava quello delle femmine, l'età media non differiva significativamente tra i due sessi, o dall'età media di una coorte di individui per i quali il sesso non era specificato (Tabella 2). Le statistiche riassuntive per i dati dei singoli pazienti sono state calcolate per ogni variabile, e le frequenze e le percentuali sono state divise per sesso e riportate nella tabella 3. Le frequenze e le percentuali sono state calcolate solo sui dati disponibili (n/a = non disponibile escluso). Questo si riflette nel n riportato per ogni variabile. La categoria di malattia neurologica più frequentemente osservata per tutti i pazienti indipendentemente dal sesso, specificato o meno, è stata la malattia cerebrovascolare ($n = 257$, 50% del totale). Per tutti i soggetti di sesso maschile e femminile è stata riportata una COVID-19 di gravità moderata, tuttavia la maggior parte della COVID-19 grave è stata riportata in pazienti per i quali il sesso non è stato specificato ($n = 57$). Anche se tra tutti i soggetti ($n = 131$, 36%) sembra essere più frequentemente riportata nessuna comorbidità (nessuno), se li consideriamo insieme, HTN, con e senza comorbidità aggiuntive, è più frequentemente riportato *in toto* ($n = 165$, 45%), così come separatamente tra i maschi ($n = 96$, 46%) e persone per le quali il sesso non è stato specificato ($n = 27$, 57%). Nessuna comorbidità (nessuna) e l'HTN, con e senza comorbidità aggiuntive, sono state ugualmente riportate tra le donne ($n = 42$, 39%). Il CSF è stato ricercato per il virus rilevabile in 122 dei 510 pazienti totali, ma è stato trovato solo in quattro casi (Tabella 3), che includevano un maschio di 31 anni e una femmina di 74 anni con stato mentale alterato (encefalopatia), un maschio di 24 anni con meningoencefalite e un maschio di 68 anni che ha sviluppato un ictus (Cebrián et al., 2020; Kamal et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Saitta et al., 2020).

Sex	Mean age (years)	SD	n	SE _M	Min (years)	Max (years)
All subjects	55.37	18.16	510	0.80	2	94
Male	55.55	17.75	278	1.06	2	94
Female	54.33	19.99	175	1.51	3	92
Not specified	57.67	13.74	57	1.82	31	93

Tabella 2. Statistiche riassuntive per l'età dei pazienti *in toto* e per sesso.

Variable	n	Female	Male	Not specified
Neurological disease category	510			
Cerebrovascular disease	68 (39%)	133 (48%)	56 (98%)	
CNS inflammatory disease	20 (11%)	26 (9%)	0 (0%)	
Demyelinating disease	6 (3%)	8 (3%)	1 (2%)	
Encephalopathy	25 (14%)	32 (12%)	0 (0%)	
Taste/smell disorders	21 (12%)	15 (5%)	0 (0%)	
Peripheral neuropathy	19 (11%)	44 (16%)	0 (0%)	
Other	16 (9%)	20 (7%)	0 (0%)	
COVID-19 severity	495			
Asymptomatic	20 (12%)	16 (6%)	3 (5%)	
Mild	21 (12%)	44 (16%)	2 (4%)	
Moderate	61 (36%)	73 (27%)	10 (18%)	
Severe	31 (18%)	67 (25%)	35 (61%)	
Critical	37 (22%)	68 (25%)	7 (12%)	
Comorbidities (reclassified)	363			
None	42 (39%)	78 (37%)	11 (23%)	
DM	2 (2%)	17 (8%)	2 (4%)	
DM, lipid disorder	1 (1%)	1 (0%)	2 (4%)	
DM, obesity	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	
DM, other	1 (1%)	1 (0%)	1 (2%)	
HTN	20 (19%)	27 (13%)	8 (17%)	
HTN, DM	5 (5%)	24 (11%)	0 (0%)	
HTN, DM, lipid disorder	1 (1%)	3 (1%)	5 (11%)	
HTN, DM, lipid disorder, other	0 (0%)	1 (0%)	3 (6%)	
HTN, DM, obesity	1 (1%)	4 (2%)	0 (0%)	
HTN, DM, obesity, lipid disorder, other	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	
HTN, DM, obesity, other	1 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	
HTN, DM, other	2 (2%)	6 (3%)	0 (0%)	
HTN, lipid disorder	1 (1%)	10 (5%)	5 (11%)	
HTN, lipid disorder, other	3 (3%)	0 (0%)	2 (4%)	
HTN, obesity	1 (1%)	4 (2%)	0 (0%)	
HTN, obesity, lipid disorder	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	
HTN, obesity, lipid disorder, other	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	
HTN, obesity, other	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	
HTN, other	5 (5%)	13 (6%)	4 (9%)	
Lipid disorder	1 (1%)	1 (0%)	3 (6%)	
Lipid disorder, other	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	
Obesity	4 (4%)	5 (2%)	1 (2%)	
Obesity, other	5 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Other	8 (7%)	9 (4%)	0 (0%)	
Virus in CSF	122			
No	50 (98%)	67 (96%)	1 (100%)	
Yes	1 (2%)	3 (4%)	0 (0%)	

Due to rounding errors, column wise percentages may not equal 100%. CNS, Central nervous system; DM, Diabetes mellitus; HTN, Hypertension; CSF, Cerebral spinal fluid.

Tabella 3. Frequenze e percentuali di malattia neurologica, gravità di COVID-19, comorbidità e virus rilevabile in CSF per sesso.

Infine, le frequenze e le percentuali sono state calcolate per la categoria di malattia neurologica suddivisa per gravità della COVID-19 (n = 495; Tabella 4). Indipendentemente dalla gravità della malattia, la CVD è stata la categoria di malattia neurologica più frequentemente osservata, il che può riflettere una lesione più grave, come l'ictus, che ha maggiori probabilità di richiedere una segnalazione. È importante notare che la CVD è stata riportata nel contesto dell'infezione da SARS-COV-2 tra individui con pochi o nessun sintomo tra quelli tipicamente associati alla COVID-19.

Neurological disease category	Asymptomatic	Mild	Moderate	Severe	Critical
<i>Cerebrovascular disease</i>	18 (46%)	25 (37%)	55 (38%)	88 (66%)	58 (52%)
<i>CNS inflammatory disease</i>	2 (5%)	4 (6%)	15 (10%)	6 (5%)	17 (15%)
<i>Demyelinating disease</i>	1 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	10 (9%)
<i>Encephalopathy</i>	4 (10%)	7 (10%)	10 (7%)	24 (18%)	12 (11%)
<i>Loss of taste/smell</i>	7 (18%)	10 (15%)	16 (11%)	0 (0%)	3 (3%)
<i>Peripheral neuropathy</i>	5 (13%)	15 (22%)	19 (13%)	12 (9%)	12 (11%)
<i>Other</i>	2 (5%)	5 (7%)	28 (19%)	1 (1%)	0 (0%)

Due to rounding errors, column wise percentages may not equal 100%.

Tabella 4. Frequenze e percentuali della malattia neurologica osservata suddivisa per gravità COVID-19 (n = 495).

3.3 COMPLICAZIONI NEUROLOGICHE ASSOCIATE ALL'ETÀ DELLA COVID-19

Le condizioni neurologiche sono state valutate per età, dove l'età individuale o l'intervallo di età della coorte poteva essere determinato e stratificato per valutare la frequenza complessiva di specifici tipi di complicazioni neurologiche che colpiscono i bambini (<19 anni), i giovani adulti (19-50 anni), e gli adulti più anziani (>50) infettati dal SARS-CoV-2 (Figura 3). Dettagli più specifici relativi al numero e alla percentuale di pazienti COVID-19 con diagnosi di condizioni neurologiche sono stratificati per decennio di età e inclusi nella Tabella 1. Nel complesso, i pazienti di 60-69 anni si sono dimostrate la più grande popolazione con condizioni neurologiche (n = 154) e quelli di età inferiore o uguale a 9 anni avevano il meno (n = 7) (Tabella 1 e Figura 4). Nella [tabella supplementare 3](#) si trova il dettaglio sull'età e altre caratteristiche della popolazione disponibili di studi multicentrici, retrospettivi e osservazionali con grandi coorti che riportano condizioni neurologiche da cui non è stato possibile apprendere

i dati dei singoli pazienti abbinati. I casi in cui è stato possibile estrarre i dati da questi rapporti sono dettagliati.

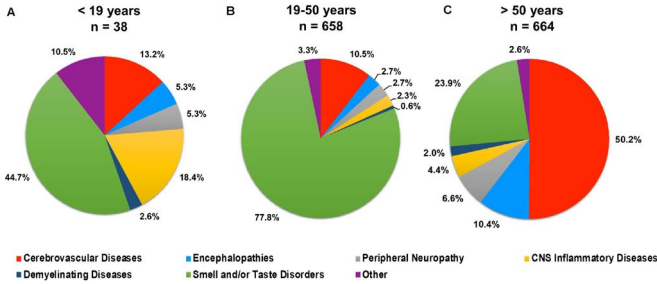


Figura 3. Percentuale di condizioni neurologiche totali (n = 1.360) che si verificano in (A) bambini (<19 anni), (B) giovani adulti (19-50 anni), e (C) adulti anziani (>50 anni) con diagnosi di COVID-19.

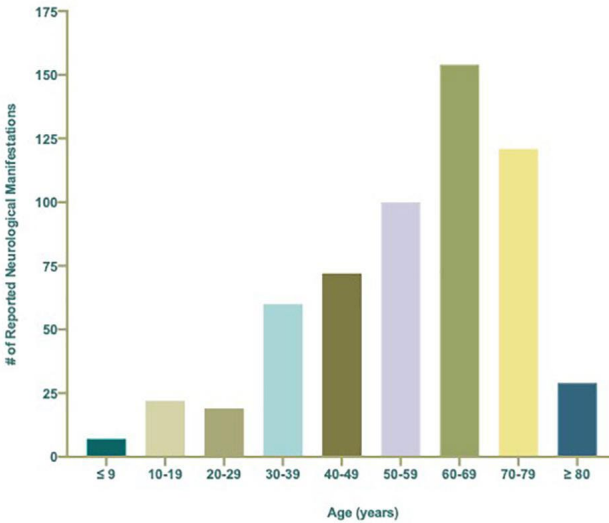


Figura 4. Numero totale (n = 584) di manifestazioni neurologiche riportate che si verificano in pazienti con COVID-19 per decade che va da ≤9 a ≥80 anni di età.

Sono state condotte analisi di regressione lineare per valutare se l'età prevedesse in modo significativo qualsiasi categoria

di complicazioni neurologiche dell'infezione da SARS-CoV-2 (Figura 5). I risultati del modello di regressione lineare erano significativi per il CVD, $F(1,508) = 30,08$, $p < 0,001$, $r^2 = 0,06$, indicando che circa il 6% della varianza nel CVD è spiegabile con l'aumento dell'età (Figura 5A). Al contrario, il disturbo del gusto/odore era associato all'età bassa, $F(1,508) = 28,73$, $p < 0,001$, $r^2 = 0,05$, indicando che circa il 5% della varianza in questa categoria è spiegabile dall'età (Figura 5F). È stata anche osservata una relazione inversa tra età e malattia infiammatoria del SNC o altro, lieve, ma comunque statisticamente significativa. Circa l'1% della varianza nell'osservazione dei pazienti COVID-19 con malattia infiammatoria del SNC [$F(1,508) = 7,19$, $p = 0,008$, $r^2 = 0,01$] o altro [$F(1,508) = 6,70$, $p = 0,01$, $r^2 = 0,01$] è anche spiegabile con la diminuzione dell'età (Figure 5D,G). L'età non ha spiegato una parte significativa della variazione nelle frequenze osservate di encefalopatia, neuropatia periferica o malattia demielinizante (Figure 5B,C,E).

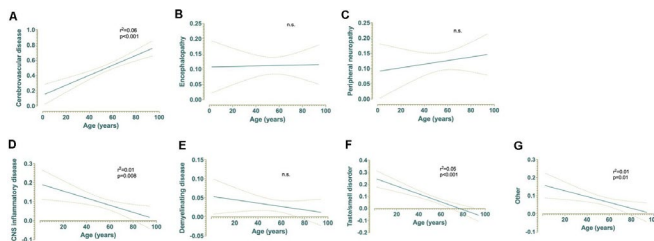


Figura 5. Regressioni lineari semplici che dimostrano l'effetto dell'età su (A) malattia cerebrovascolare, (B) encefalopatia, (C) neuropatia periferica, (D) malattia infiammatoria del SNC, (E) malattia demielinizante, (F) disturbi del gusto e/o dell'olfatto, e (G) altri sintomi neurologici aspecifici e le loro relazioni con l'età (anni) per i pazienti con COVID-19 (n = 510).

3.4 RELAZIONE TRA ETÀ, GRAVITÀ DELLA COVID-19 E COMORBIDITÀ SULLE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLA COVID-19

Un'analisi di correlazione di Pearson è stata condotta tra età, sesso, ogni categoria di malattia neurologica, gravità della COVID-19 e singoli fattori di comorbidità per valutare le relazioni

tra queste variabili, visualizzate come mappe di calore basate sul coefficiente tra le variabili (Figura 6). I casi con dati incompleti per le variabili da valutare sono stati esclusi dall'analisi, risultando in un n diverso per ogni analisi.

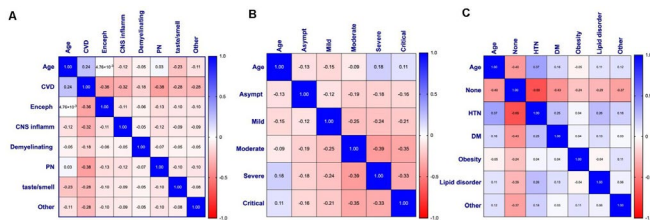


Figura 6. Matrici di correlazione di Pearson e mappe di calore per (A) età e malattia neurologica (n = 510), (B) età e COVID-19 gravità dei sintomi (n = 495), e (C) età e comorbidità (n = 363) di pazienti con COVID-19 e con diagnosi di una condizione neurologica (s). I coefficienti di correlazione di Pearson sono visualizzati e assegnati al colore in base alla distanza da zero, con il blu che rappresenta le correlazioni positive e il rosso che rappresenta quelle negative. CVD, malattia cerebrovascolare; Enceph, encefalopatia; CNS inflam, malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale; PN, neuropatia periferica; Asympt, asintomatico; HTN, ipertensione; DM, diabete mellito.

Come per gli autoanticorpi, prevalenti nei pazienti in correlazione lineare, è stata vista una significativa correlazione positiva tra età e CVD ($p < 0.001$) con un coefficiente (r_p) di 0.24, il che indica una piccola dimensione di effetto (Figura 6A). Sono state osservate piccole dimensioni dell'effetto anche con l'età e la malattia infiammatoria del SNC ($r_p = -0,12$, $p = 0,008$), il disturbo dell'olfatto e/o del gusto ($r_p = -0,23$, $p < 0,001$), e altro ($r_p = -0,11$, $p = 0,01$), che mostrano una correlazione negativa con l'età (Figura 6A). La relazione tra età e gravità della COVID-19 era statisticamente significativa per tutti i gradi di gravità della malattia (Figura 6B). Una relazione negativa è stata osservata tra età e asintomaticità ($r_p = -0.13$, $p = 0.005$), gravità lieve ($r_p = -0.15$, $p < 0.01$), o moderata ($r_p = -0.09$, $p = 0.046$), mentre una correlazione positiva è stata vista tra età e malattia grave ($r_p = 0.18$, $p < 0.001$) o critica ($r_p = 0.11$, $p = 0.013$) (Figura 6B).

A parte l'obesità, la relazione tra età e comorbidità era statisticamente significativa per tutti i tipi esaminati (Figura 6C). È sta-

to osservato un effetto moderato ($r_p = -0,40$, $p < 0,001$) tra l'età e l'assenza dichiarata di comorbidità (nessuna), indicando che con l'aumentare dell'età la categoria "nessuna" tende a diminuire. Al contrario, la significativa relazione positiva tra età e HTN ($r_p = 0,37$, $p < 0,001$), DM ($r_p = 0,16$, $p = 0,002$), o disturbi lipidici ($r_p = 0,11$, $p = 0,042$), suggerisce che i fattori di rischio cardiovascolare in comorbidità possono contribuire all'aumento del rischio di CVD e/o COVID-19 grave osservato. Sebbene la relazione tra età e "altro" sia risultata statisticamente significativa con una piccola dimensione dell'effetto ($r_p = 0,12$, $p = 0,023$), l'ampia varietà di condizioni incluse in questa categoria non designa una sola condizione come significativa.

Le relazioni tra tutte le variabili sono state anche valutate e visualizzate nella Figura 7. Questo ha rivelato ulteriori associazioni con la malattia neurologica tra i pazienti per i quali tutte le variabili erano disponibili ($n = 350$). L'età ha mantenuto la relazione più forte con CVD, tuttavia, è stata vista anche una significativa correlazione positiva di CVD con HTN ($r_p = 0,16$, $p = 0,002$), DM ($r_p = 0,13$, $p = 0,014$), disturbi lipidici ($r_p = 0,19$, $p < 0,001$), e COVID-19 grave ($r_p = 0,19$, $p < 0,001$). L'encefalopatia correlava positivamente con la COVID-19 grave ($r_p = 0,18$, $p = 0,001$) ed era vista più frequentemente tra gli individui con condizioni di comorbidità classificate come "altro" ($r_p = 0,11$, $p = 0,033$). La malattia infiammatoria del SNC ha mostrato una correlazione positiva con una moderata gravità di COVID-19 ($r_p = 0,17$, $p = 0,002$), e con i pazienti senza malattia in comorbidità ($r_p = 0,17$, $p = 0,001$). Tuttavia, non è stata vista nessuna relazione significativa tra comorbidità e malattia demielinizzante con la COVID-19 critica ($r_p = 0,22$, $p < 0,001$). Questi risultati, tuttavia, possono essere meno affidabili a causa del basso numero di pazienti con questa categoria di malattia neurologica ($n = 12$). Sembra esserci una lieve relazione positiva tra la malattia demielinizzante e l'obesità, tuttavia ciò non ha raggiunto la significatività statistica. Come la malattia demielinizzante, l'obesità ha un'associazione positiva con la COVID-19 critica ($r_p = 0,30$, $p < 0,001$). La neuropatia periferica correlava con una COVID-19 lieve ($r_p = 0,19$, p

< 0,001) ma senza nessuna condizione di comorbidità. È interessante notare che l'alterazione del gusto/odore ha raggiunto solo associazioni positive significative con la COVID-19 asintomatica ($r_p = 0,19, p < 0,001$) e nessuna comorbidità ($r_p = 0,24, p < 0,001$). Anche se la ragione di questo non è chiara, in assenza di sintomi più critici, i danni al gusto e/o all'olfatto possono essere più facili da notare per i pazienti.

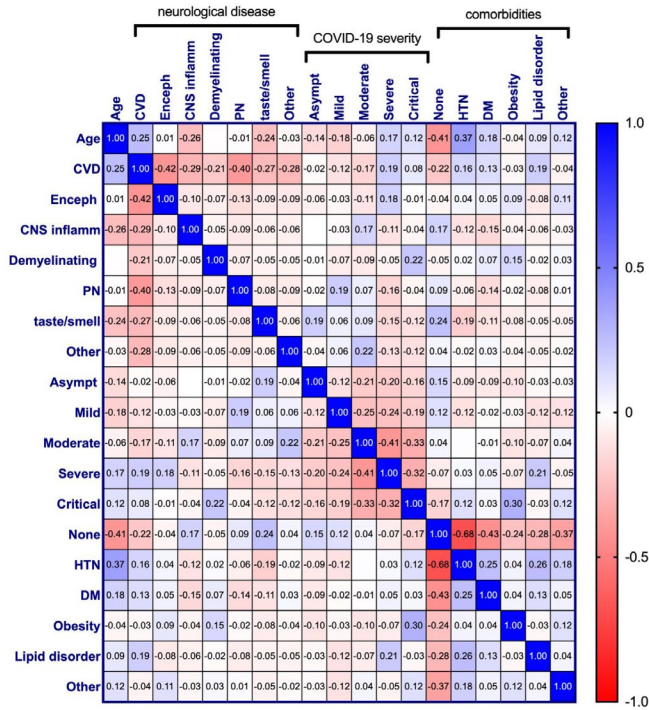


Figura 7. Matrice di correlazione di Pearson per età, malattia neurologica, gravità dei sintomi COVID-19 e comorbidità dei pazienti COVID-19 con diagnosi di una condizione neurologica (n = 303). I coefficienti di correlazione di Pearson sono visualizzati e assegnati al colore in base alla distanza da zero, con il blu che rappresenta le correlazioni positive e il rosso che rappresenta quelle negative. CVD, malattia cerebrovascolare; Enceph, encefalopatia; CNS, malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale; PN, neuropatia periferica; Asympt, asintomatico; HTN, ipertensione; DM, diabete mellito.

3.5 EFFETTO DELLA GRAVITÀ DELLA COVID-19 E DELLE COMORBILITÀ SULL'ESITO DELLA MALATTIA NEUROLOGICA

Oltre all'età, la gravità della COVID-19 e le comorbilità sembrano associarsi all'osservanza della specifica malattia neurologica (Figura 7). Si è tentato di condurre un'analisi multivariata della covarianza (MANCOVA) per valutare se ci fossero differenze significative nella combinazione lineare della gravità della COVID-19 e del punteggio delle comorbilità tra i livelli della categoria della malattia neurologica dopo aver controllato l'età, tuttavia questi test hanno falsificato le ipotesi di omogeneità della covarianza e di indipendenza della variabile indipendente dalla covariata. Pertanto, le ANOVA sono state eseguite separatamente per valutare se ci fossero differenze significative nella gravità della COVID-19 o nel punteggio delle comorbilità per categoria di malattia neurologica. Ciò ha dimostrato differenze significative nella gravità media della COVID-19 e nel punteggio delle comorbilità tra le diverse categorie di malattie neurologiche (Figura 8). La malattia demielinizzante, la CVD e l'encefalopatia avevano il più alto punteggio medio di gravità della COVID-19 e di comorbilità, mentre la perdita di gusto/odore aveva il più basso per entrambi, dimostrando una relazione tra la gravità della malattia e le condizioni di comorbilità. Per facilitare la visualizzazione, le categorie di malattie neuronali sono state riordinate in base alla media crescente delle due variabili (Figura 8).

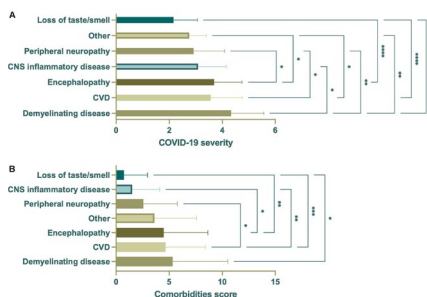


Figura 8. ANOVA della gravità della COVID-19 o punteggio comorbilità per categoria di malattia neurologica (n = 350). Sono state viste differenze significative nella gravità

media della COVID-19 (A) tra tutte le categorie di malattie neurologiche. La malattia demielinizzante aveva il più alto punteggio, mentre CVD e encefalopatia erano seconda e terza. Allo stesso modo, la malattia demielinizzante aveva il più alto punteggio medio di comorbidità, con CVD e encefalopatia seconda e terza (B). La perdita di gusto/odore ha avuto il più basso punteggio medio di gravità COVID-19 e di comorbidità. I dati sono derivati dagli stessi soggetti. $p^ < 0,05$; $*p^* < 0,01$; $p^* < 0,001$; $*p^* < 0,0001$.*

4. DISCUSSIONE

Le manifestazioni neurologiche sono una complicazione significativa dell'infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19. Anche se molti report aneddotici e casi studio hanno suggerito relazioni tra le complicazioni neurologiche della malattia con l'età, la gravità della malattia e le condizioni di comorbidità, le associazioni significative tra queste variabili rimangono poco chiare. Attraverso una revisione sistematica dei report dei pazienti pubblicati e sottoposti a revisione tra pari che coprono tutto il 2020 fino al 4 aprile 2021, oltre a meta-analisi, possiamo dire che mentre i disturbi dell'olfatto e/o del gusto sono la manifestazione neurologica più comune dell'infezione da SARS-CoV-2, il CVD, che si manifesta quasi sempre come ictus, è una complicazione neurologica importante dell'infezione, che colpisce poco più di un quarto degli individui in questo studio. Sono state riportate con minor frequenza altre complicazioni clinicamente significative del SNC, già classificate come encefalopatia, malattia infiammatoria del SNC, malattia demielinizzante e neuropatia periferica. Altri sintomi, tra cui mal di testa, convulsioni, afasia e atassia sono stati riportati anche in connessione con l'infezione senza identificazione della causa sottostante e sono classificati come "altro" in questo rapporto.

Quando si è indagato su una potenziale relazione tra il tipo di disturbo neurologico e l'età, i disturbi dell'olfatto e/o del gusto sono rimasti la complicazione neurologica più comune che colpisce gli individui infetti di 50 anni e più giovani. Per gli individui infetti di età superiore ai 50 anni, tuttavia, i disturbi neurologici sono diventati la complicazione neurologica più co-

mune, presente in oltre la metà degli individui in questo gruppo di età. L'analisi di regressione lineare, tuttavia, suggerisce che solo il 6% della varianza in CVD è spiegabile con l'età. Fattori di rischio noti per la malattia vascolare, HTN e DM, così come la COVID-19 critica, hanno mostrato una correlazione positiva con CVD, ma con una piccola dimensione dell'effetto. Inoltre, l'ictus ha colpito individui in tutto l'arco della vita, compresi gli individui che non hanno riportato alcuna comorbidità e/o malattia asintomatica. Tutto ciò suggerisce che altri fattori, ad esempio il virus e/o la risposta dell'ospite all'infezione, contribuiscono allo sviluppo di CVD.

Sebbene non esista attualmente un chiaro indicatore di quali pazienti saranno colpiti da ictus, nei pazienti COVID-19 sono stati riportati diversi fattori di rischio per l'ictus negli individui anziani, come la coagulopatia, livelli elevati di D-dimero e disfunzione vascolare endoteliale. Un ampio studio retrospettivo che ha valutato i fattori di rischio per la mortalità dei pazienti COVID-19 ha trovato che la coagulopatia è un indicatore significativo, che colpisce il 50% dei non sopravvissuti (Zhou et al., 2020). Inoltre, l'elevazione marcata ($<0,5$ $\mu\text{g/L}$) del D-dimero, un sottoprodotto della coagulazione del sangue che è spesso elevato in seguito alla risposta alla malattia vascolare acuta, è stata riportata nei pazienti COVID-19 e trovata predittiva di malattia grave e mortalità (Gao et al., 2020; Han et al., 2020; Huang et al., 2020; Mao et al., 2020; Zhou et al., 2020).

L'infezione e/o la lesione delle cellule endoteliali possono anche contribuire ad aumentare il rischio di CVD con COVID-19. ACE2, il principale recettore utilizzato per l'ingresso virale, si trova espresso dalle cellule endoteliali in tutto il corpo, compreso il cervello (Hamming et al., 2004; To e Lo, 2004), indicando il potenziale di infezione virale nell'endotelio nel SNC. A sostegno di questa nozione, un'indagine post-mortem ha riportato la presenza di infezione delle cellule endoteliali e di endotelite nei letti vascolari di diversi organi (Varga et al., 2020). Anche se il cervello non è stato valutato in questo studio, la presenza di infezione endoteliale di più organi rivela il potenziale per una diffusa

alterazione dell'omeostasi vascolare, dato che viene aumentata la suscettibilità dei pazienti al CVD. È interessante notare che l'endotelopatia senza evidenza di infezione è stata riportata in una coorte di pazienti COVID-19 (età media = 62 anni), che è stata associata a grave malattia (Goshua et al., 2020). Questo suggerisce che la risposta dell'ospite all'infezione da sola può promuovere l'infiammazione e la lesione delle cellule endoteliali, senza un coinvolgimento diretto del virus.

In accordo con l'endotelopatia nel SNC, diversi rapporti autoptici e di neuroimaging dimostrano la presenza di lesioni microvascolari cerebrali e microemorragie nei pazienti COVID-19 (Conklin et al., 2020; Fitsiori et al., 2020; Kremer et al., 2020b; Lee et al., 2020; Lin et al., 2020; Radmanesh et al., 2020; Shoskes et al., 2020). I risultati dell'autopsia rivelano un endotelio intatto, suggerendo che le microemorragie possono formarsi a causa dell'infiammazione delle cellule endoteliali che permette lo stravasamento dei globuli rossi nel parenchima cerebrale (Goshua et al., 2020; Pugin et al., 2020). Le microemorragie cerebrali sono associate all'età e alla malattia sistemica, il che aumenta il rischio di sviluppo di microemorragie nei pazienti anziani con COVID-19. Inoltre, l'integrità della barriera emato-encefalica (BBB) diminuisce con l'età e si suppone che preceda e contribuisca allo sviluppo di CVD (Li et al., 2018). I meccanismi della disfunzione della BBB nell'invecchiamento non sono completamente chiari; tuttavia, si ritiene che le piccole placche ateromatose, l'HTN e l'infiammazione delle cellule endoteliali giochino un ruolo di primo piano e possano spiegare in parte perché gli individui con comorbidità sottostanti, compresi DM e HTN, sembrano essere a maggior rischio di sviluppare una COVID-19 più grave. Inoltre, l'infiammazione cronica subclinica è una caratteristica comune dell'invecchiamento che aumenta la suscettibilità degli individui alle malattie legate all'età (Franceschi et al., 2000). L'infiammazione cronica può indurre stress cellulare e lesioni che indeboliscono i tessuti e riducono la capacità delle cellule di contrastare ulteriori insulti. È ragionevole, quindi, che l'infiammazione associata all'invecchiamento promuova l'endotelite

e l'endotelopatia, portando ad un aumento della "perdita" della vascolarizzazione che è resa più grave dalla COVID-19.

Oltre al CVD, osservazioni più frequenti di encefalopatia clinicamente significativa e neuropatia periferica erano presenti anche in pazienti oltre i 50 anni. I pazienti con encefalopatia, che è ampiamente caratterizzata come malattia o danno al cervello che colpisce le funzioni cerebrali, presentano uno stato mentale alterato che va dalla confusione lieve alla demenza più grave o al coma. Diversi report di casi parlavano di pazienti infetti che presentano episodi encefalopatici acuti, indipendentemente dalla gravità della COVID-19, tra cui l'encefalopatia necrotizzante acuta e la sindrome da encefalopatia reversibile posteriore (PRES). L'encefalopatia rappresentava solo il 5,3% della popolazione totale dei pazienti COVID-19 con manifestazioni neurologiche e il 10,4% di quelli di età superiore ai 50 anni. È altamente probabile, tuttavia, che a causa della forte risposta infiammatoria all'infezione in periferia, che può avere un impatto negativo sul sistema nervoso centrale, l'encefalopatia tra gli individui infetti si verifici più frequentemente, ma non ampiamente riportato nei casi studio.

Le neuropatie periferiche, tra cui la sindrome di Guillain-Barré (GBS) e la neuromiopia da malattia critica, sono emerse come una delle complicazioni neurologiche più gravi dell'infezione da COVID-19. La GBS è una malattia neuromuscolare definita come una neuropatia paralitica acuta, spesso preceduta da un'infezione, e caratterizzata clinicamente da debolezza simmetrica degli arti (Yuki e Hartung, 2012). Questa malattia è considerata, principalmente, un'afflizione dei nervi periferici che ha un tasso di mortalità del 5% e provoca la grave disabilità del 20% dei pazienti GBS (Hughes et al., 2007; Yuki e Hartung, 2012). La neuromiopia da malattia critica è caratterizzata da deperimento muscolare e paralisi e spesso culmina in una debolezza gravemente invalidante dei muscoli e/o paralisi (Latronico et al., 2007; Guarneri et al., 2008). In questa revisione, abbiamo trovato che la neuropatia periferica era più frequente tra gli

adulti anziani (6,6%, $n = 44$), con zero casi di neuromiopia da malattia critica riportati in pazienti di età inferiore ai 60 anni.

Meno frequentemente sono state osservate malattie infiammatorie del SNC, come malattie demielinizzanti e disturbi dell'olfatto e/o del gusto tra gli adulti più anziani, rispetto agli adulti più giovani e ai pazienti di età inferiore ai 19 anni (bambini). Sono stati riportati più frequentemente tra i pazienti sotto i 19 anni dei disturbi infiammatori del SNC, che includono encefalite, mielite e meningite, mentre la malattia demielinizzante è stata simile per frequenza tra le tre categorie di età. È interessante notare che la malattia demielinizzante, l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM), che è una complicazione rara ma grave dell'infezione virale che colpisce più comunemente i bambini piccoli, è stata vista più frequentemente negli adulti anziani (72,8%, $n = 8$), rispetto agli adulti più giovani (18,1%, $n = 2$) e ai bambini (9,1%, $n = 1$), in questa revisione. L'alterazione dell'olfatto e/o del gusto è stata osservata con un'alta frequenza in tutte le fasce d'età, ma è stata la principale manifestazione che ha colpito i bambini e i giovani adulti e la seconda complicazione più comune tra gli individui oltre i 50 anni.

4.1 FISIOPATOLOGIA DEL COINVOLGIMENTO NEUROLOGICO

Non è chiaro come l'infezione da SARS-CoV-2 promuova lo sviluppo di complicazioni neurologiche e possa coinvolgere diversi fattori (Figura 9). L'autopsia cerebrale e le analisi del liquor raramente riportano virus rilevabili nel compartimento del SNC, tuttavia, il carattere neuroinvasivo di altri huCoV suggerisce che la SARS-CoV-2 possa infettare anche il SNC (Arbour et al., 2000) ed è stato dimostrato in un numero limitato di individui infetti (Filatov et al., 2020; Moriguchi et al., 2020; Poyiadji et al., 2020; Schurink et al., 2020). Mentre la presenza del virus nel SNC e il meccanismo di ingresso non sono completamente chiariti, è altamente probabile che SARS-CoV-2 sia in grado di accedere al cervello attraverso le cellule epiteliali nasali. ACE2 è altamente espresso nell'epitelio nasale, indicando il bulbo ol-

fattivo come probabile punto di ingresso (Sungnak et al., 2020). Le cellule epiteliali olfattive infette possono poi trasferire il virus ai neuroni olfattivi situati qui vicino, permettendo il trasporto assonale a ritroso nel SNC. A sostegno di questo, l'oblazione unilaterale del bulbo olfattivo prima dell'inoculazione intranasale di un coronavirus neurotropico ha impedito l'ingresso nel SNC e la diffusione virale nel cervello del topo (Perlman et al., 1990).

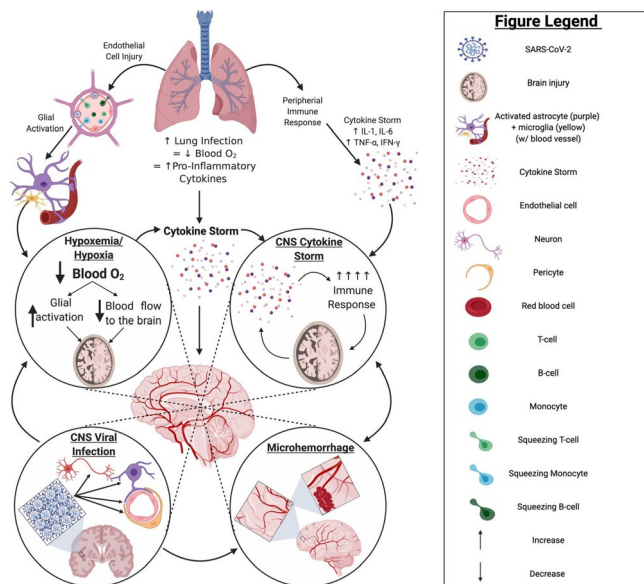


Figura 9. Patologia della COVID-19 nel SNC: impatti primari e meccanismi potenziali. L'infezione da SARS-CoV-2 colpisce principalmente i polmoni, spesso portando a uno stato ipossico e provocando un forte aumento della produzione di citochine proinfiammatorie. Questo può alla fine causare una "tempesta di citochine" e/o attivare la glia nel cervello. Se tali eventi dovessero verificarsi, c'è il potenziale per l'ipossia o l'ipossia, l'esacerbazione della "tempesta di citochine" e/o l'infiltrazione di cellule immunitarie periferiche attraverso l'infezione delle cellule endoteliali all'interno del cervello; ognuno di questi effetti può provocare un significativo danno cerebrale al paziente infettato. Anche se attualmente non è chiaro se il SARS-CoV-2 possa stabilire un'infezione produttiva o anche non produttiva all'interno del compartimento del SNC, può risultrarne un'inflammatione persistente e/o una funzione cellulare compromessa, il che aumenta il potenziale di gravi lesioni del cervello e/o un invecchiamento patologico del cervello. Creato con BioRender.com.

Anche l'ingresso ematologico del virus nel SNC non può essere escluso. Il SARS-CoV-2 è stato rilevato nelle cellule endoteliali in tutto il corpo dei soggetti infetti e, data la prevalenza dell'espressione dell'ACE2 endoteliale, il SARS-CoV-2 potrebbe trovarsi nell'endotelio del cervello (Hamming et al., 2004; Varga et al., 2020). Le analisi post-mortem del cervello di primati umani e non umani hanno rivelato hCoV-299E nelle cellule endoteliali del cervello (Cabirac et al., 1995). L'infezione virale delle cellule endoteliali da parte del coronavirus sembra causare l'infiammazione delle cellule endoteliali che interrompe l'omeostasi vascolare e la coagulazione, suggerendo come risultato un aumento del rischio di CVD (Cabirac et al., 1995; Varga et al., 2020).

Anche in assenza di un'infezione diretta dei neuroni o delle cellule neurali, l'ipossia/ipotassiemia, la coagulopatia e l'infiammazione incontrollata o "tempesta di citochine" possono avere un impatto negativo sul SNC e sulla cognizione (Figura 9). Infatti, la maggior parte delle prove cliniche suggerisce che le complicazioni neurologiche della COVID-19 sono dovute agli effetti secondari dell'infezione, tra cui la riduzione dell'O₂ e le risposte iperimmuni, spesso indicate come "tempesta di citochine". I livelli sierici di citochine pro-infiammatorie [ad esempio, interleuchina (IL)-6, IL-8, fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α)] nei pazienti COVID-19 sono significativamente predittivi e/o correlati alla gravità dell'infezione e alla mortalità (Chen T. et al., 2020; Gao et al., 2020; Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020). In precedenza, i pazienti affetti da SARS-CoV con malattia grave sono risultati avere livelli elevati di citochine e chemochine pro-infiammatorie, e livelli ridotti di citochine anti-infiammatorie (IL-10), rispetto ai pazienti con malattia lieve (Chien et al., 2006). Infatti, le malattie del sistema nervoso associate al virus, come l'encefalopatia necrotizzante acuta, sono associate ad alti livelli di citochine pro-infiammatorie nel siero e nel CSF. Come tale, le citochine pro-infiammatorie elevate nel siero dei pazienti con COVID-19 grave possono promuovere l'infiammazione nel

cervello e contribuire alle manifestazioni neurologiche della malattia (Kansagra e Gallentine, 2011; Sun et al., 2019).

4.2 IMPATTO A LUNGO TERMINE DELLA COVID-19 SUL SISTEMA NERVOSO

Le conseguenze a lungo termine delle lesioni e/o disfunzioni del sistema nervoso associate alla COVID-19 sono attualmente sconosciute, tuttavia, continuano ad emergere rapporti che descrivono sintomi persistenti della malattia mesi dopo la risoluzione dell'infezione, tra cui olfatto e/o gusto alterati, affaticamento cronico e cognizione compromessa. Le complicazioni a lungo termine dell'infezione sono denominate conseguenze post-acute della COVID-19 (PASC) o COVID lunga e le prove di questa complicazione sono state osservate con altri virus che inducono malattie neurologiche, tra cui il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus del Nilo occidentale e diversi herpes e picornavirus. Non è del tutto chiaro se il SARS-CoV-2 infetti direttamente i neuroni e/o le cellule non neuronali del SNC e, in tal caso, se il virus venga eliminato da questi siti con la guarigione dalla COVID-19. Il significato di questa importante considerazione si evince da un singolo caso di una donna di 78 anni che è guarita dalla COVID-19, ma è morta per un improvviso arresto cardiaco prima della dimissione dall'ospedale (Yao et al., 2020). Anche se questo individuo aveva tre tamponi nasofaringei SARS-CoV-2 PCR negativi consecutivi, l'indagine post mortem di più tessuti, escluso il cervello, ha rivelato del virus residuo nei polmoni (Yao et al., 2020). Questi risultati suggeriscono che il virus potrebbe non essere completamente eliminato in alcuni pazienti che sembrano essere guariti e sollevano la possibilità che la SARS-CoV-2 possa eludere la sorveglianza immunitaria, almeno in una certa misura. È importante notare che la capacità di replicazione del virus trovato nel polmone di questo paziente non è stata determinata e rimane un'importante questione scientifica e clinica. Questo avrebbe importanti implicazioni per il cervello se il virus compatibile con la replicazione persiste nel

SNC dopo il recupero. Anche un'infezione abortiva, se presente, potrebbe avere un impatto negativo sulla funzione cellulare e compromettere l'omeostasi del cervello. In alternativa al coinvolgimento virale diretto, o oltre ad esso, la neuroinfiammazione cronica può contribuire a compromettere l'omeostasi cerebrale attraverso la produzione di fattori solubili che direttamente e/o indirettamente compromettono la funzione neuronale. Il follow-up clinico e gli studi osservazionali prospettici sono fondamentali per valutare gli esiti neurologici a lungo termine dei pazienti guariti dalla COVID-19. Mentre questo è uno standard probabile per il follow-up degli individui che sono stati diagnosticati con gravi manifestazioni neurologiche, il declino funzionale e cognitivo può continuare dopo il recupero tra i pazienti COVID-19 per i quali non è stata identificata la malattia neurologica. Ci sono prove significative che supportano la nozione che questi individui, in particolare quelli recuperati da COVID-19 grave, possono avere difficoltà a svolgere funzioni critiche molto tempo dopo il recupero, tra cui prestazioni lavorative ridotte e/o capacità di partecipare alle attività della vita quotidiana, che possono peggiorare nel tempo.

Sono disponibili studi limitati che indagano le conseguenze neurologiche a lungo termine della COVID-19 e non includono valutazioni neurologiche ma si sono basati su test neuropsicologici e report auto-riferiti. Un ampio studio trasversale che ha coinvolto valutazioni cognitive di soggetti guariti dalla COVID-19 ha dimostrato una compromissione in vari domini cognitivi e un punteggio inferiore di prestazioni cognitive globali, con peggioramento delle prestazioni associato alla gravità della malattia respiratoria ([Hampshire et al., 2020](#)). Questo può suggerire lesioni irreversibili al cervello a causa di ossigeno ridotto e/o neuroinfiammazione cronica subclinica irrisolta, due fattori che giocano un ruolo importante nell'invecchiamento patologico del cervello. È importante notare che i deficit minori sono stati visti anche tra gli individui che avevano sperimentato solo lievi sintomi respiratori. È necessario un ulteriore follow-up di questi individui per valutare il corso dei sintomi con l'aumento del tempo

di recupero. È importante notare che i test sono stati eseguiti online, piuttosto che da un neuropsicologo certificato. In una valutazione separata degli auto-report dei soggetti a 6 mesi dopo l'infezione, le difficoltà del sonno, l'ansia e la depressione erano i disturbi più comunemente riportati, oltre alla fatica e alla debolezza muscolare (Huang et al., 2021).

Le prove di lesioni a livello del SNC sono molto limitate al momento, tuttavia, uno studio di imaging funzionale su pazienti con anosmia persistente dopo il recupero dell'infezione da SARS-CoV-2 ha mostrato un metabolismo ridotto nelle corteccie limbiche bilaterali e nella corteccia insulare dell'emisfero sinistro, rispetto ai controlli (Donegani et al., 2021). Questo suggerisce un coinvolgimento del cervello nell'anosmia associata al SARS-CoV-2 che può anche avere un impatto sulla funzione cognitiva, poiché queste regioni cerebrali sono coinvolte in molteplici processi cognitivi, tra cui l'apprendimento e la memoria, il riconoscimento di parole, volti e corpi e la coscienza. Le corteccie insulari sono anche coinvolte nel gusto, che è spesso compromesso nell'infezione da SARS-CoV-2, da solo o in concomitanza con l'olfatto compromesso, il che può implicare lesioni all'interno di questa regione tra gli individui che soffrono di perdita del gusto e/o dell'olfatto. Con la possibilità di controllare la pandemia di SARS-CoV-2 con l'introduzione in tutto il mondo di più vaccini, è probabile che un follow-up più completo dei pazienti guariti diventi una preoccupazione urgente per la salute pubblica, compreso il controllo neurologico e le valutazioni neuropsicologiche e/o psichiatriche.

Questa revisione sistematica della letteratura e la meta-analisi hanno dimostrato che le manifestazioni neurologiche sono una complicazione comune dell'infezione da SARS-CoV-2 e della COVID-19 che colpisce gli individui in tutto l'arco della vita, con tutte le gravità della COVID-19, e con o senza comorbidità. I rapporti di casi emergenti e gli studi retrospettivi che parlano dell'impatto neurologico della COVID-19 indicano la necessità di indagare più a fondo l'impatto delle risposte iperimmuni e/o della riduzione di ossigeno sulle lesioni neuronali. Inoltre, il

potenziale neuroinvasivo del virus non dovrebbe essere escluso, poiché le condizioni neurologiche possono essere viste come un sintomo di presentazione dell'infezione e sorgere in assenza di malattia respiratoria. Inoltre, poiché l'infezione da SARS-CoV-2 può portare a devastanti malattie neurologiche indipendentemente dall'età, dal sesso o dalle comorbidità, sono necessari studi mirati sulla popolazione COVID-19 per comprendere meglio e chiarire il vero impatto della COVID-19 sul SNC. I pazienti COVID-19 devono essere seguiti per potenziali conseguenze neurologiche a lungo termine dopo il recupero dall'infezione, compreso l'invecchiamento patologico del cervello, che probabilmente gioca un ruolo chiave nella PASC. Con i molti vaccini ora disponibili, possiamo continuare a vedere una riduzione dei nuovi casi e/o della gravità della malattia, tuttavia, il potenziale di complicazioni del SNC rimane una grande preoccupazione clinica e di salute pubblica.

10 – MANIFESTAZIONI AUTOIMMUNI E REUMATICHE ASSOCIATE ALLA COVID-19 NEGLI ADULTI: REVISIONE SISTEMATICA AGGIORNATA

Tratto e tradotto da

Tang K-T, Hsu B-C e Chen D-Y (2021) Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Front. Immunol.* 12:645013.



<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Dallo scoppio iniziale a Wuhan nel dicembre 2019, la pandemia della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) ha apportato un enorme carico ai sistemi sanitari, ed è ancora una minaccia enorme per tutti gli esseri umani. Al 25 novembre 2020, quasi 60 milioni di casi sono stati diagnosticati, purtroppo con 1,4 milioni di vittime a livello globale [1]. Le sue manifestazioni vanno dall'infezione asintomatica, alla malattia respiratoria lieve, alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e all'insufficienza di più organi. Sono apparsi sempre più report riguardanti le sue manifestazioni autoimmuni e reumatiche associate, con l'aumento dei casi di COVID-19. Queste manifestazioni sono degne di nota in quanto sono state associate a una maggiore morbilità, ad esempio la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), o sindromi pericolose per la vita, ad esempio la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS), come riassunto in precedenti recensioni [2, 3]. Inoltre, una delle preoccupazioni sulla vaccinazione

è il suo potenziale di causare simili complicazioni autoimmuni e reumatiche. Dato che nuovi report si accumulano molto velocemente, abbiamo intrapreso una revisione sistematica completa che speriamo aiuti a delineare il panorama delle manifestazioni autoimmuni e reumatiche associate alla COVID-19.

2. MATERIALI E METODI

2.1 RICERCA NELLA LETTERATURA

Questa revisione sistematica si è concentrata sulle manifestazioni autoimmuni e reumatiche associate all'infezione da COVID-19. L'algoritmo della revisione sistematica segue la lista di controllo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), come mostrato nella Figura 1. In primo luogo, abbiamo cercato su PubMed ed EMBASE il 9 ottobre 2020. La strategia di ricerca è illustrata in dettaglio nell'Appendice 1 nel materiale supplementare. Le parole chiave di ricerca per le malattie autoimmuni sistemiche includevano il lupus eritematoso sistemico (SLE), la spondiloartropatia e la linfocitosi emofagocitica (HLH), ecc.; quelle per le malattie organo-specifiche legate al sistema immunitario includevano la sindrome di Guillain-Barré (GBS), l'uveite e la malattia polmonare interstiziale (ILD), ecc.

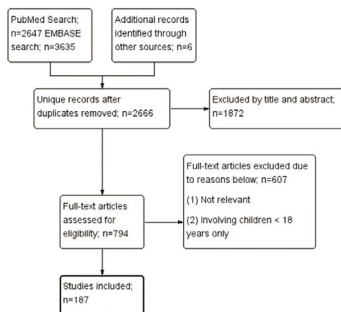


Figura 1. Selezione degli studi da includere nella revisione sistematica.

2.2 SELEZIONE DELLO STUDIO

Tre autori (KT Tang, BC Hsu, e DY Chen) hanno valutato indipendentemente i titoli e gli abstract identificati dalla suddetta ricerca, e sono stati recuperati gli articoli completi pertinenti. Due autori (KT Tang e DY Chen) hanno valutato indipendentemente gli articoli a testo completo per l'ammissibilità, risolvendo le discrepanze attraverso la discussione o la consultazione con il terzo autore (BC Hsu). I riferimenti per gli articoli selezionati sono stati esaminati anche per la rilevanza. Gli articoli sono stati selezionati se: [1] coinvolgevano adulti ≥ 18 anni; [2] erano potenzialmente pertinenti alle manifestazioni autoimmuni o reumatiche concomitanti o successive all'infezione da COVID-19; [3] erano potenzialmente rilevanti per un'esacerbazione di malattie autoimmuni o reumatiche preesistenti in concomitanza o in seguito all'infezione da COVID-19. Non c'era alcuna restrizione di lingua. Sono stati esclusi gli studi che descrivevano manifestazioni che erano meno probabilmente immuno-mediate, come le manifestazioni con esordio apparentemente prima dei sintomi di COVID-19 o quelle molto probabilmente legate ai farmaci. Due autori (KT Tang e DY Chen) hanno estratto indipendentemente i dati da questi studi per via elettronica. La nostra enfasi è stata posta sulla relazione temporale tra queste manifestazioni e l'infezione da COVID-19, le altre prove cliniche a sostegno dei meccanismi immunomediati alla base di queste manifestazioni, l'epidemiologia di queste manifestazioni e la risposta terapeutica alle terapie immunomodulanti.

3. RISULTATI

3.1 PANORAMICA

Probabilmente a causa delle caratteristiche della SARS-CoV-2 e della risposta immunitaria suscitata, l'infezione da COVID-19 è stata riportata come associata a una varietà di manifestazioni

autoimmuni e reumatiche. La maggior parte di queste manifestazioni sono state associate ad altre infezioni microbiche e i loro sottostanti meccanismi immunomediati sono evidenti. Tuttavia, i dati esistenti erano per lo più rapporti di casi o serie di casi, e a volte anche contrastanti; quindi una relazione causale non poteva essere accertata.

3.2 POTENZIALI MECCANISMI MOLECOLARI CHE CONTRIBUISCONO ALLE MANIFESTAZIONI AUTOIMMUNI E REUMATICHE

[Coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave 2 \(SARS-CoV-2\)](#)

I coronavirus contengono il più grande RNA a filamento singolo in natura, e il genoma della SARS-CoV-2 è composto da circa 30.000 nucleotidi [4]. Il complesso trascrittoma, a causa delle sue attività discontinue di trascrizione e ricombinazione, può espandere ulteriormente la capacità di interagire con il sistema immunitario [5]. Inoltre, la variabilità delle sequenze proteiche fornisce una ricca fonte di epitopi per stimolare il sistema immunitario [6]. Questi fattori possono contribuire allo sviluppo di manifestazioni immunomEDIATE associate all'infezione da COVID-19.

[Mimica molecolare](#)

È noto che l'infezione microbica potrebbe portare all'autoimmunità attraverso tre meccanismi: mimetismo molecolare, attivazione dello spettatore e diffusione dell'epitopo [7]. È stata proposta la possibilità di mimetismo molecolare nella malattia COVID-19, e l'analisi della condivisione dei peptidi ha rivelato una massiccia condivisione di esapeptidi ed eptapeptidi tra la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 e le proteine umane rispetto ad altri mammiferi e coronavirus umani [8]. Un altro studio ha anche trovato una condivisione esapeptidica tra epitopi virali e 460 proteine umane [9]. È interessante notare che alcune di queste proteine sono associate a disturbi polmonari, cardiaci, vascolari, della coagulazione e immunologici. Altri studi hanno

dimostrato una somiglianza tra SARS-CoV-2 e proteine umane, compresi i surfattanti polmonari [10], proteine neuronali del tronco cerebrale [11], chaperon [12], le proteine da shock termico 60 e 90 [13], ankyrin 1 (una proteina di membrana degli eritrociti) [14], recettore odorante 7D4, membro 9 della famiglia delle polimerasi (ADP-ribosio) (PARP9), e membro 6 della famiglia dei trasportatori di soluti (SLC12A6) [15], che sono stati ipotizzati per contribuire a malattie polmonari, insufficienza respiratoria, endotelite, malattie neuroimmuni, anemia emolitica autoimmune (AIHA), leucopenia e danni vascolari. Inoltre, tre epitopi immunogenici con alta identità di sequenza alle proteine virali sono stati trovati in pazienti con dermatomiosite [16]. Da notare che gli anticorpi monoclonali contro la proteina spike e la nucleoproteina del SARS-CoV-2 potrebbero reagire in modo incrociato con varie proteine dei tessuti, come gli antigeni nucleari, l'antigene nucleare estraibile, i mitocondri, la tireoglobulina, la perossidasi tiroidea, le transglutaminasi, la proteina fondamentale della mielina, l'actina e l' α -miosina [17]. In sintesi, le somiglianze molecolari tra le proteine virali e umane esistevano, ma il loro significato clinico richiede ulteriori verifiche.

Autoanticorpi

Come mostrato nella tabella 1, cinque studi hanno riportato i risultati dello screening degli autoanticorpi circolanti nei pazienti con COVID-19 [17-21]. Gli anticorpi antinucleari (ANA) sono stati trovati nel 4-50% dei pazienti con COVID-19, la maggior parte dei quali erano persone anziane. Questo era coerente con i rapporti precedenti di una maggiore prevalenza di autoanticorpi negli anziani senza malattie autoimmuni [22]. In accordo, Schiaffino et al. hanno trovato un'associazione tra età avanzata e presenza di autoanticorpi nei pazienti COVID-19 [17]. I risultati preliminari di questi studi hanno indicato una maggiore incidenza di eventi neurologici e trombotici e un cattivo esito nel sottogruppo positivo agli autoanticorpi rispetto al sottogruppo negativo agli autoanticorpi [17, 18]. Tuttavia, il potenziale pato-

geno di questi autoanticorpi, e se questi autoanticorpi persistono dopo la risoluzione dell'infezione COVID-19, rimane poco chiaro. È interessante notare che Bastard et al. hanno dimostrato la presenza di anticorpi anti-interferone di tipo I (IFN) nel 10,2% di 987 pazienti con polmonite da COVID-19 pericolosa per la vita, anche se hanno ipotizzato che questi anticorpi potrebbero apparire prima dell'infezione da COVID-19 [23]. In sintesi, gli autoanticorpi erano prevalenti nei pazienti COVID-19, anche se con significato clinico sconosciuto.

Study	Reference number	Country	Patients	Mean/median age (years)	Proportion of males	Autoantibodies
Pascioli et al.	18	Italy	33 referred patients	70 (range 22-90)	52%	ANA detected by IFA on HEp-2 cells (33%), anti-histone antibody detected by immunoblot (3%), but negative for autoantibodies against Sm and RNP70m, RNP70, A, and C, SSA-Ro52, SSA-Ro60, SSB, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, GDM-1, PCNA, dsDNA, nucleosomes, ribosomal P protein, and M2 detected by immunoblot, ANCA detected by IFA, and anti-PR3 and anti-MPO antibodies detected by IFA
Schaffno et al.	19	Spain	53 hospitalized patients	64 (ICU 24-91)	58%	ANA detected by unknown method (3.0%), IgM autoantibodies against hepatocytes and gastric glandular cells detected by IFA on rat kidney/spleen/liver (2.0%)
Vlachoyiannopoulos et al.	20	Greece	29 ICU patients	64 (range 43-86)	72%	ANA detected by unknown method (34.5%), anti-CCP detected by ELISA (3.5%), c-ANCA detected by immunofluorescence (6.0%), and p-ANCA detected by immunofluorescence (6.9%), but negative for anti-ENA detected by immunoblot, and anti-dsDNA, anti-PR3 and anti-MPO antibodies detected by ELISA
Voglar et al.	17	USA	5 patients	N.A.	N.A.	ANA, anti-ENA, anti-actin and anti-mitochondrial antibodies detected by unknown methods (80%), but negative for anti-dsDNA antibody and RF detected by unknown methods
Zhou et al.	21	China	21 ICU patients	86 (SD 18)	62%	ANA (50%), anti-Ro52 (20%), anti-Ro60 (5%), anti-Scl-70 (5%), and anti-U1-RNP antibodies (5%), but negative for autoantibodies against Jo-1, centromere B, Scl70, SSB and dsDNA (all detected by chemiluminescence on immunoscreen)

ANA, antinuclear antibody; CCP, cyclic citrullinated peptide antibody; COVID-19, the coronavirus disease 2019; c-ANCA, cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody; dsDNA, double stranded DNA; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; ENA, extractable nuclear antigen; IFA, fluorescent nuclear antigen; IFA, indirect immunofluorescence assay; IgM, immunoglobulin M; MPO, myeloperoxidase; N.A., not available; p-ANCA, perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody; PM-Scl, proliferating cell nuclear antigen; PR3, proteinase 3; RF, rheumatoid factor; RNP, ribonucleoprotein; SD, standard deviation.

Tabella 1. Prevalenza di autoanticorpi circolanti nei pazienti con COVID-19.

Tempesta di citochine

COVID-19 innesca una risposta immunitaria esagerata nei pazienti infettati, e una varietà di citochine infiammatorie, come l'interleuchina (IL)-1β, IL-6, IL-8, l'interferone (IFN)-γ, e chemochine, come il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), la proteina 10 indotta dall'interferone gamma (IP-10), la proteina 1 chemoattrattiva dei monociti (MCP-1) e la proteina 1α infiammatoria dei macrofagi (MIP-1α), erano elevate nei pazienti con COVID-19 grave [24, 25]. In particolare, una meta-analisi ha dimostrato un livello sierico di IL-6 quasi 3 volte superiore nei pazienti con COVID-19 complicata rispetto ai pazienti con ma-

lattia non complicata [26]. Le cellule T regolatorie erano anche al di sotto dei livelli normali nei pazienti COVID-19, che aggravano ulteriormente la risposta infiammatoria [27]. In definitiva, la tempesta di citochine che ne deriva porta danni ai tessuti e insufficienza di più organi. Clinicamente, i marcatori infiammatori, come la proteina C-reattiva, la procalcitonina, il D-dimero e la ferritina, erano aumentati nei pazienti COVID-19 e associati a una prognosi sfavorevole [28]. Nel complesso, il milieu infiammatorio incontrollato innescato dall'infezione COVID-19 può portare a danni d'organo e alla generazione di autoimmunità.

3.3 MANIFESTAZIONI SISTEMICHE AUTOIMMUNI E REUMATICHE

Artrite

I sintomi articolari sono spesso osservati nell'infezione da virus, con la gravità che va dall'artralgia, all'artrite acuta, all'artrite cronica [29]. Solo due studi hanno riportato la prevalenza della sola artralgia, invece della mialgia/artralgia, nei pazienti COVID-19, che erano rispettivamente il 31% di 417 pazienti con COVID-19 di 12 ospedali europei e il 2,5% di 40 pazienti in Thailandia [30, 31]. Sono stati riportati cinque casi di mono-, oligo- o poliartrite acuta come presentazione iniziale [32] o un fenomeno ritardato 3-29 giorni dopo la comparsa dei sintomi di COVID-19 [33-36]. Due casi avevano caratteristiche di accompagnamento di artrite reattiva, come entesite e uretrite [35, 36]. Usando la RT-PCR, è stato dimostrato l'RNA di SARS-CoV-2 negativo nel fluido articolare in due casi [33, 36], il che implica che l'artrite era mediata da meccanismi immunitari piuttosto che dall'invasione virale diretta. L'artrite acuta si è risolta spontaneamente [33] o ha risposto al trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e anche baricitinib [32, 34-36]. Tuttavia, due pazienti con artrite acuta non sono andati in remissione al follow-up nonostante il trattamento [32, 35]. Inoltre, il tempo di follow-up insufficiente in questi rapporti potrebbe perdere l'opportunità di osservare le recidive di artrite

dopo la remissione dell'artrite e l'assenza di farmaci, poiché l'artrite reattiva legata all'infezione può persistere per anni [37]. Lo sviluppo di artrite cronica in concomitanza con l'infezione da SARS-CoV-2 è stato trovato in un uomo di 45 anni, che ha risposto ai corticosteroidi [38]. Un'altra donna di 50 anni ha anche dimostrato un peggioramento della preesistente artrite reumatoide (RA), che è migliorata dopo il trattamento con sarilumab [32]. In sintesi, l'infezione da SARS-CoV-2 è stata associata allo sviluppo di artralgia, artrite acuta e, forse, artrite cronica.

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)

Come dimostrato nella tabella 2, la presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL) è stata osservata in pazienti COVID-19 in tutto il mondo [18-20, 39-55]. L'associazione tra aPL e gravità della malattia è stata dimostrata in tre studi [39, 54, 56], ma non in un altro studio [46]. Il lupus anticoagulante e gli anticorpi IgA anti- β 2glicoproteina-I/anticardiopina non critici [57] erano gli aPL più prevalenti, con la prevalenza di 3-92, 0-37, e 0-32% nei pazienti con malattia moderata o grave (Figura 2). Tuttavia, il test anticoagulante del lupus potrebbe essere interferito dall'uso di eparina o dall'elevata proteina C-reattiva nei pazienti COVID-19. Gli anticorpi IgG anticardiopina e anti- β 2glicoproteina-I erano anche prevalenti, ma spesso a basso titolo. In particolare, uno studio ha rivelato che 3 (5%) di 58 pazienti COVID-19 avevano un anticorpo IgG anti- β 2glicoproteina-I dominio I altamente trombogenico, anche se non correlato a trombosi [41]. La forte associazione di aPL con eventi trombotici non è stata osservata nella maggior parte degli studi, anche per i pazienti con doppia/tripla positività. Inoltre, test ripetuti hanno mostrato che il titolo di aPL fluttuava durante il decorso della malattia [52, 54], e l'aPL è diventato negativo 1 mese dopo nella maggior parte dei pazienti aPL-positivi [44].

tifosfatidilinositolo; aPL, anticorpi antifosfolipidi; aPS, anticorpo antifosfolidiserina; aPT, anticorpo antiprotrombina; COVID-19, la malattia da coronavirus 2019; LA, lupus anticoagulante.

La COVID-19 è stata associata a sprazzi di APS preesistente. Le complicazioni comprendono l'emorragia bilaterale delle ghiandole surrenali in una donna di 66 anni e l'ischemia degli arti in un altro uomo di 48 anni, entrambe controllate da anticoagulanti [58, 59]. È interessante notare che uno studio ha rivelato che 5 (63%) di otto donne incinte con infezione da COVID-19 soddisfacevano i criteri diagnostici per la sindrome pre-eclampsia/HELLP (emolisi; enzimi epatici elevati; bassa conta piastrinica), forse a causa della sovrapposizione delle caratteristiche. Solo uno di loro aveva più probabilità di avere pre-eclampsia, una complicazione ostetrica di APS [60]. Tuttavia, gli aPL non sono stati esaminati in queste donne incinte. In sintesi, gli aPL a basso titolo e transitori erano prevalenti nei pazienti COVID-19, ma come gli aPL generati in altre infezioni, la maggior parte di essi non erano patogeni.

[Sindrome infiammatoria multisistemica negli adulti \(MIS-A\)](#)

I casi pediatrici di sindrome infiammatoria multisistemica tipo Kawasaki (MIS-C) si stanno accumulando principalmente nei paesi occidentali. Con una prognosi favorevole, la malattia era caratterizzata da iper-infiammazione, sintomi gastrointestinali e disfunzione cardiaca, come la miocardite, e shock, che erano un po' diversi dalla classica malattia di Kawasaki. La sindrome infiammatoria multisistemica associata all'infezione da COVID-19 è stata riscontrata anche negli adulti (MIS-A) di età compresa tra 35 e 54 anni [61-64]. Come i bambini, questi pazienti adulti sono stati segnalati nei paesi occidentali e hanno recuperato dopo il trattamento con corticosteroidi, immunoglobulina intravenosa (IVIG), e tocilizumab, un inibitore del recettore IL-6. Un antagonista del recettore IL-1, anakinra, può anche essere un'opzione terapeutica basata sulle esperienze nei bambini [65]. Anche se alcuni non sono stati sottoposti a una valutazione coronarica completa, nessuno di questi pazienti adulti aveva una dilatazione

o un aneurisma. È interessante notare che una miocardite isolata è stata riportata anche in due pazienti adulti con COVID-19: una donna di 28 anni ha presentato una miocardite poco dopo l'infezione da COVID-19, che è migliorata dopo la terapia con metilprednisolone [66]; l'altra donna di 53 anni ha sviluppato una miocardite una settimana dopo la comparsa dei sintomi di COVID-19, che è stata stabilizzata dai corticosteroidi [67].

Vasculite sistemica

Uno studio autoptico in Italia ha rivelato vasculiti nei polmoni, nel cervello e in altri organi in individui che sono morti per COVID-19 [68]. L'evidenza clinica della vasculite sistemica è stata limitata a rapporti di casi. Una donna di 69 anni e un uomo di 71 anni hanno presentato un'aortite asintomatica e avevano una concomitante infezione da SARS-CoV-2 [69, 70]. Un uomo di 73 anni ha presentato una vasculite arteriosa all'ilo splenico con conseguente infarto splenico in concomitanza con l'infezione da COVID-19. La sua condizione è migliorata dopo la splenectomia [71]. Un altro uomo di 71 anni ha sviluppato un'arterite iliaca comune addominale e bilaterale in concomitanza con l'infezione da COVID-19, con successiva remissione spontanea [70]. Ulcere vasculitiche ileocecali concomitanti sono state trovate in una paziente di 40 anni con COVID-19, che ha ricevuto solo un trattamento di supporto [72]. In particolare, le particelle del virus sono state trovate nel citoplasma delle cellule endoteliali vascolari nel campione biotico di un paziente [72], mentre la SARS-CoV-2 RT-PCR era negativa nella biopsia di un altro paziente [71]. Una donna di 37 anni ha sofferto di un'emorragia alveolare diffusa positiva all'antiproteinasi 3 (PR3) in concomitanza con l'infezione da SARS-CoV-2 e in seguito ha ricevuto una terapia endovenosa con metilprednisolone a impulsi, plasmaferesi e IVIG. La sua emottisi è migliorata dopo l'IVIG, ma alla fine è spirata mentre era in ventilazione [73]. Sono stati riportati due casi di vasculite associata ad anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA) con nefrite necrotizzante concomi-

tante all'infezione da COVID-19. Hanno risposto alla terapia a impulsi con metilprednisolone più rituximab [74]. La porpora di Henoch-Schönlein con nefrite è stata trovata in un uomo di 78 anni 3 settimane dopo l'infezione da COVID-19. Le sue condizioni sono migliorate dopo la terapia a impulsi con metilprednisolone e rituximab [75]. La porpora di Henoch-Schönlein con sospetto coinvolgimento gastrointestinale si è verificata in un altro uomo di 24 anni ed è migliorata dopo il trattamento con corticosteroidi [76]. In sintesi, nei pazienti COVID-19 sono stati riportati casi di vasculite dei grandi, medi e piccoli vasi che coinvolgono più organi. Tuttavia, non abbiamo potuto accertare se queste vasculiti siano derivate da un'endotelite diretta indotta dal virus o da meccanismi immunomediati.

[Altre malattie reumatiche autoimmuni sistemiche \(SARD\)](#)

Sono stati pubblicati tre casi di nuova insorgenza del LES in concomitanza con l'infezione da COVID-19, e due di loro alla fine sono deceduti [77-79]. In altri studi, la miosite degli arti prossimali e la miosite paraspinale sono state viste dalla risonanza magnetica (MRI) insieme alla creatinichinasi elevata, rispettivamente in uno e sette pazienti COVID-19 [80, 81]. Tuttavia, un workup completo, come l'elettromiografia e la biopsia muscolare, mancava in questi casi. Nessuno di loro ha ricevuto un trattamento perché erano in condizioni critiche o asintomatici. In una coorte cinese di 21 pazienti COVID-19 con SARD preesistenti, è stata dimostrata una ricaduta della malattia in un paziente con SLE (eruzioni cutanee e anemia emolitica), un paziente con spondilite anchilosante (dolore alla schiena e alle caviglie) e un paziente con polimialgia reumatica (dolore muscolare), i cui sintomi si sono attenuati dopo il trattamento con idrossiclorochina, FANS, corticosteroidi o micofenolato mofetile [82]. Un'altra coorte multicentrica italiana ha riportato 40 (17%) di 232 pazienti SARD con attività di malattia da moderata a grave dopo l'infezione con COVID-19, ma non ha fornito ulteriori dettagli [83]. La coorte *Asia Pacific Lupus Collaboration* (APLC) ha riportato tre casi di pa-

zienti con LES infettati da SARS-CoV-2, due dei quali hanno sviluppato una concomitante ricaduta del lupus (trombocitopenia e nefrite) e sono migliorati dopo corticosteroidi e trattamento con IVIG [84]. Altri due pazienti con infezione da SARS-CoV-2 hanno presentato un'esacerbazione della trombocitopenia, che sono stati trattati con successo con corticosteroidi e IVIG [85, 86]. In sintesi, le SARD, in particolare il LES, potrebbero infiammarsi con l'infezione da COVID-19. Tuttavia, le caratteristiche che si sovrappongono tra l'ampio spettro di manifestazioni di COVID-19 e le SARDs rendono la distinzione ambigua. Inoltre, l'aderenza ai farmaci in questi pazienti era discutibile durante la pandemia, il che potrebbe anche contribuire a un'esplosione di SARDs.

Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

L'infezione è un noto fattore scatenante della HLH. Infatti, i pazienti COVID-19 gravi hanno presentato iperferritinemia e tempesta di citochine, che ricordano la HLH. Gli studi autoptici hanno dimostrato un'alta percentuale di emofagocitosi nel midollo osseo, nei linfonodi polmonari o nella milza dei pazienti COVID-19, dal 75 al 94% [87, 88]. Utilizzando un punteggio diagnostico della sindrome emofagocitica convalidato (HScore) con un cut-off di 168 [89], abbiamo identificato un totale di 15 casi di HLH associati a COVID-19 (Tabella 3) [88, 90-94]. Tuttavia, la prevalenza riportata di HLH in pazienti COVID-19 gravi era di appena il 7% [93, 94]. In particolare, gli esami di routine per i trigliceridi e il fibrinogeno nel siero, l'epatosplenomegalia o l'emofagocitosi dei tessuti non sono stati sempre eseguiti in questi studi. In sintesi, l'infezione da COVID-19 è stata associata a HLH in pochi casi come definito dall'HScore.

Study	Reference number	Country	Patient number	Age (years), median (range)	Sex	HScore, median (range)	Treatment response
Dalibon et al.	90	France	1	63	TM	207	Decreased without specific treatment
Chiropoulos et al.	91	Greece and the Netherlands	8	68 (51, 86)	TM/F	175 (171, 188)	Decreased (HScore after analysis but > 150%) if not eventually deceased
Fagard et al.	92	France	1	51	TM	200	Decreased (HScore after lockdown)
Harris et al.	93	USA	1	37	TM	204	Decreased (HScore after lockdown but eventually deceased on ventricular herniography/scan for oral and nodular pleural nodules)
Philakdy et al.	88	USA	1	72	TM	217	Hemophagocytosis for oral and nodular pleural nodules
Wood et al.	94	UK	3	N.A.	N.A.	N.A.	Decreased (HScore after lockdown but has responded to bacterial pneumonia)

COVID-19, the coronavirus disease 2019; N/A, not available.

Tabella 3. Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) nella malattia COVID-19.

3.4 MANIFESTAZIONI IMMUNITARIE ORGANO-SPECIFICHE

Manifestazioni ematologiche

La trombocitopenia è comune ma solitamente lieve nell'infezione da COVID-19. Chen et al. hanno esaminato 271 pazienti ospedalizzati con COVID-19 e hanno trovato che la prevalenza di trombocitopenia ritardata 14 giorni dopo i sintomi di COVID è del 12%. Gli autori hanno ipotizzato che fosse in parte immuno-mediata [95]. La tabella 4 ha dimostrato 38 casi di porpora trombocitopenica immune (ITP) associati all'infezione da COVID-19, e alcuni di essi avevano solo una COVID-19 lieve o asintomatica [90, 96-113]. La maggior parte di questi pazienti con trombocitopenia sono stati diagnosticati per esclusione e hanno avuto una risposta favorevole ai corticosteroidi, IVIG, e anche agonisti del recettore della trombopoietina. Il test di Coomb diretto positivo è stato mostrato nel 13% dei 267 pazienti anemici COVID-19 e nel 46% degli altri 113 pazienti COVID-19 [114, 115]. Inoltre, sia l'AIHA caldo che quello freddo sono stati riportati in pazienti COVID-19 e la maggior parte di essi si è ripresa spontaneamente [116-122]. In linea con questi risultati, un uomo di 39 anni è stato trovato con una sindrome di Evans concomitante e un'infezione da COVID-19 [123]. La porpora trombotica trombocitopenica autoimmune è stata dimostrata in due pazienti COVID-19 ed è migliorata dopo la plasmateresi [124, 125]. Un altro uomo di 66 anni, la cui emofilia acquisita è esplosa in concomitanza con l'infezione da COVID-19, ha risposto ai corticosteroidi e alla ciclofosfamida [126]. In sintesi, sono stati riportati molti casi di ITP o AIHA associati a COVID-19, il che implica un possibile legame tra loro.

Study	Reference number	Age (years)	Patient number and sex	Findings	Treatment response
Atsu et al.	96	39	1M		Response to corticosteroids and IVIG
Benoist et al.	97	73	1F		Response to methylprednisolone pulse therapy and IVIG
Bonnot et al.	98	55, 65, 67	2M1F		Two responses to corticosteroids and IVIG, and one case of intracerebral bleeding (acute platelet transfusion)
Chikigaki et al.	90	79	1M	Increased neutrophils at bone marrow biopsy, positive antiplatelet antibodies	Response to IVIG
Choulli et al.	99	41	1M	Increased neutrophils at bone marrow biopsy	Response to IVIG
Hofmeider et al.	100	66	1M	Increased neutrophils at bone marrow biopsy	Response to corticosteroids
Hu et al.	101	72	1F	History of ITP	Response to corticosteroids
Humbert et al.	102	84	1M		Response to corticosteroids and IVIG
Lemay et al.	103	52	1M		Response to corticosteroids, intravenous and methylprednisolone pulse therapy
Milneva et al.	104	Median 64 (range 53-75)	7M2F		All responses to corticosteroids and IVIG
Midi et al.	105	78	1F	Increased neutrophils at bone marrow biopsy	Response to corticosteroids
Milicini et al.	106	48	1M		Response to corticosteroids and IVIG
Mat et al.	107	41	1M		Response to IVIG
Nair et al.	108	34	1F	History of ITP, pregnant	Response to corticosteroids and IVIG
Pascual et al.	109	31, 86, and 80	2M1F	Positive IgG-antigen antibodies	Recovery after resolution of COVID-19 infection
Patel et al.	110	67	1M		Response to corticosteroids
Rezaei et al.	111	39, 57, and 75	2M1F		All responses to IVIG
Sadi et al.	112	57	1F		Recovery after resolution of COVID-19 infection
Zulfajar et al.	113	65	1F	Increased neutrophils at bone marrow biopsy	Response to corticosteroids and intravenous immunoglobulin

COVID-19, the coronavirus disease 2019; IVIG, intravenous immunoglobulin

Tabella 4. Casi di porpora trombocitopenica immune (ITP) nella malattia COVID-19.

Manifestazioni cutanee

Nei paesi occidentali sono state riportate serie di casi sul fenomeno di Raynaud e lesioni simili ai geloni in pazienti con recente infezione da COVID-19 (IgG anti-SARS-CoV-2 positive) o in stretto contatto con casi confermati di COVID-19 [127-130]. Alcune biopsie hanno rivelato risultati positivi per la vasculite o i microtrombi vascolari, ma risultati negativi per la SARS-CoV-2 sulla base della RT-PCR. In seguito alla biopsia sono stati riportati dei casi di vasculite cutanea che si manifestava come papule purpuriche [131] e placche [132, 133], bolle emorragiche [134], e orticaria [135, 136], e lesioni targetoidi [137]. La maggior parte di queste condizioni si sono verificate 5-35 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi COVID-19 e hanno risposto bene ai corticosteroidi topici o orali. Inoltre, la livedo reticularis si è sviluppata senza aPL in un uomo di 57 anni in concomitanza con l'infezione da COVID-19 [138]. Sono stati riportati casi di psoriasi o artrite psoriasica di nuova insorgenza in concomitanza o in seguito all'infezione da COVID-19. Queste condizioni si sono risolte spontaneamente o dopo il trattamento con FANS e corticosteroidi topici [139-141]. In sintesi, le vasculiti cutanee erano potenzialmente associate all'infezione da COVID-19, principalmente nella popolazione occidentale.

Manifestazioni neurologiche

Si è presentato uno spettro di manifestazioni neurologiche, tra cui neuroimmuni, nei pazienti COVID-19. Le frequenze di queste manifestazioni nei pazienti ricoverati sono le seguenti: encefalite 0,1-0,2%, GBS 0,1-1%, mielite 0,1% e neurite ottica 0,1% nei Paesi occidentali [142-144]. A Singapore, due casi di encefalomielite acuta disseminata (ADEM), due encefaliti e una GBS sono stati riportati su 47.572 casi COVID-19 [145]. Lo sviluppo di encefalite e GBS è stato generalmente ritardato dopo l'insorgenza dei sintomi COVID-19. La vasculite del sistema nervoso centrale provata dalla risonanza magnetica si è verificata in due pazienti 11-29 giorni dopo la comparsa dei sintomi di COVID-19 e ha risposto ai corticosteroidi o al tocilizumab [146, 147]. Quando è stata utilizzata la RT-PCR o il test degli anticorpi, se disponibile, il liquido cerebrospinale SARS-CoV-2 è risultato positivo solo in alcuni casi [144]. La maggior parte dei pazienti con malattie neuroimmuni ha risposto alle terapie immunomodulanti standard.

Una donna di 29 anni ha sviluppato una sclerosi multipla con neurite ottica destra 2-3 settimane dopo l'infezione da COVID-19 [148]. Un altro uomo di 26 anni ha avuto una neuromielite ottica positiva per gli anticorpi della glicoproteina mielinica, che si presentava come neurite ottica bilaterale e mielite trasversale longitudinale estesa pochi giorni dopo l'inizio dei sintomi di COVID-19 e che rispondeva alla terapia a impulsi con metilprednisolone [149]. Inoltre, uno studio su 76 pazienti con sclerosi multipla ha dimostrato in 16 di loro una recrudescenza della malattia precedente o concomitante alla COVID-19 (21%) [150]. Sono stati riportati casi di miastenia gravis (MG) di nuova insorgenza positiva per gli anticorpi dei recettori dell'acetilcolina 5-7 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi di COVID-19, che hanno risposto a piridostigmina, corticosteroidi, IVIG e plasmaferesi [151]. In una coorte di 15 pazienti con MG con concomitante infezione da SARS-CoV-2, un'alta percentuale ha sperimentato un peggioramento della MG (87%) e persino la ventilazione

meccanica (73%), anche se è stato difficile accertare la debolezza esacerbata dei muscoli respiratori nei pazienti con concomitante polmonite e insufficienza respiratoria [152]. Tuttavia, 8 (62%) sono guariti dopo essere stati trattati con corticosteroidi, IVIG o plasmateresi. In un'altra coorte, 1 su 5 (20%) con infezione da SARS-CoV-2 ha avuto un peggioramento della MG (ptosi e disfagia) ma ha risposto ai corticosteroidi più IVIG [153]. In sintesi, molte manifestazioni neuroimmuni potrebbero svilupparsi in concomitanza o in seguito all'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, è stato difficile differenziare tra l'infezione neuronale diretta e i meccanismi immunomediati alla base di queste manifestazioni.

Malattia polmonare interstiziale (ILD)

Il coinvolgimento polmonare è fondamentale nell'infezione da COVID-19. La tomografia computerizzata (TC) del torace ha dimostrato un ispessimento del setto interlobulare e interstiziale nello 0,88% di 130 pazienti infetti a Wuhan [154]. Sulla stessa linea, l'autopsia di pazienti COVID-19 con malattia critica ha mostrato infiltrati infiammatori mononucleari interstiziali, polmonite organizzata o fibrosi nel polmone [155, 156]. I follow-up a lungo termine dei sopravvissuti alla SARS hanno mostrato fibrosi residua sulle radiografie del torace e disfunzioni respiratorie di accompagnamento 6 mesi dopo [157]. Allo stesso modo, un sottogruppo di pazienti COVID-19 ha mostrato cambiamenti interstiziali 2 settimane dopo l'inizio della malattia [158] o alla dimissione [159], così come una ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) [160]. Tuttavia, è necessario un follow-up più lungo per monitorare la progressione del cambiamento interstiziale polmonare dopo l'infezione da COVID-19 per determinare se questi cambiamenti sono semplicemente cambiamenti post-ARDS o ILD progressiva.

Manifestazioni oculari

L'occlusione vasculitica della vena retinica è stata trovata in un uomo di 52 anni 10 giorni dopo la comparsa dei sintomi COVID-19, ma la sua acuità visiva è migliorata dopo il trattamento con corticosteroidi e l'iniezione intravitreale del fattore di crescita endoteliale anti-vascolare (anti-VEGF) [161]. Un'altra donna di 54 anni ha sviluppato un'uveite anteriore bilaterale 14 giorni dopo la MIS-A associata a COVID-19 ma ha risposto ai corticosteroidi topici [61].

Altre manifestazioni immunitarie organo-specifiche

La glomerulonefrite crescentica è stata trovata in due pazienti COVID-19, che si è stabilizzata dopo la terapia con metilprednisolone, plasmaferesi, IVIG e ciclofomide [162]. La glomerulopatia da collasso concomitante con l'infezione da COVID-19 è stata riportata in due casi, con particelle simili al virus trovate nelle loro biopsie renali [163, 164]. Nel nord-ovest di Londra, sono stati diagnosticati otto nuovi casi inaspettati di sindrome di Goodpasture, che rappresentano un aumento di 5 volte del tasso di fondo, e quattro di essi sono risultati positivi agli anticorpi IgM e/o IgG contro la SARS-CoV-2 [165]. Tuttavia, il significato clinico richiedeva ulteriori ricerche. Una donna di 19 anni ha sviluppato una colite ulcerosa 9 giorni dopo la risoluzione dell'infezione da COVID-19 [166]. Uno studio trasversale di 82 pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD) ha rivelato un'inflammatione IBD in un paziente (1%) durante l'infezione da SARS-CoV-2 [167]. In un altro studio su 79 pazienti con IBD infettati dalla SARS-CoV-2 ha rivelato che 4 (5%) pazienti avevano una grave infiammazione concomitante di IBD [168]. Infine, è stata riportata una tiroidite subacuta in una donna di 18 anni 15 giorni dopo la diagnosi di COVID-19, che è migliorata dopo la terapia con corticosteroidi [169].

4. DISCUSSIONE

4.1 Limitazioni

Dovrebbero essere affrontate alcune limitazioni. In primo luogo, la maggior parte delle prove cliniche non erano sistematiche e si basavano su rapporti di casi o serie di casi senza un follow-up a lungo termine. In secondo luogo, la sensibilità e la specificità dei diversi kit di analisi per l'infezione da SARS-CoV-2 non sono state ben valutate, e i risultati falsi positivi o negativi potrebbero compromettere la nostra valutazione della letteratura. In terzo luogo, la maggior parte delle segnalazioni riguardava pazienti con COVID-19 da moderata a grave. Era impossibile determinare l'epidemiologia di queste manifestazioni nei casi di COVID-19 asintomatici e lievi. In quarto luogo, la sovrapposizione delle caratteristiche della COVID-19 e dei farmaci concomitanti potrebbe rendere difficile determinare se queste manifestazioni fossero immuno-mediate. Quinto, era difficile assicurare se l'effetto citopatico diretto conseguente all'invasione virale o i meccanismi immunomediati fossero responsabili di queste manifestazioni. Infine, gli immunomodulatori spesso usati per trattare queste manifestazioni sono anche potenziali terapie per la COVID-19. Era difficile sapere se gli immunomodulatori esercitassero il loro effetto benefico direttamente sui meccanismi immunitari alla base di queste manifestazioni o indirettamente attraverso l'attenuazione dell'infezione da COVID-19. Tuttavia, non ci sono terapie immunomodulanti che abbiano dimostrato un'efficacia terapeutica costante nei confronti del SARS-CoV-2.

4.2 CONCLUSIONI

Il SARS-CoV-2 ha un trascrittoma complesso e condivide somiglianze molecolari con le proteine umane, e la sua infezione potrebbe generare vari autoanticorpi e una tempesta di citochine, che costituiscono la base per lo sviluppo di manifestazioni autoimmuni e reumatiche. Di conseguenza, sono state segnalate come associate alla COVID-19 molte manifestazioni sistemiche

o organo-specifiche (riassunte nella Figura 3). La maggior parte di queste manifestazioni sono state riportate in altre infezioni microbiche, tranne che per la MIS-A. La MIS-A ha condiviso alcune somiglianze con la malattia di Kawasaki, ma le distinte differenze tra le due entità hanno reso più probabile che la MIS-A sia specifica della SARS-CoV-2. In generale, queste manifestazioni sono state trattate efficacemente con una strategia simile a quella utilizzata per i pazienti senza infezione concomitante. La guarigione spontanea poteva verificarsi, ma era poco frequente, anche se la gestione dell'aspettativa era raramente intrapresa in questi pazienti. Sulla base del rapporto temporale (a volte ritardato dopo che l'infezione da COVID-19 si risolve), dei ben noti meccanismi immunomediati e della risposta del trattamento agli immunomodulatori, queste manifestazioni erano probabilmente conseguenze della disregolazione immunitaria causata dall'infezione da COVID-19, in particolare citopenia autoimmune, vasculite cutanea, encefalite e GBS. Ma le prove erano ancora contrastanti per quanto riguarda le manifestazioni, come APS, HLH e MG. Qui, abbiamo fornito una panoramica completa delle prove e della letteratura riguardanti queste manifestazioni rare ma clinicamente significative; gli sviluppatori di vaccini dovrebbero prendere in considerazione questi risultati nella loro progettazione del vaccino e nella sorveglianza post-marketing.

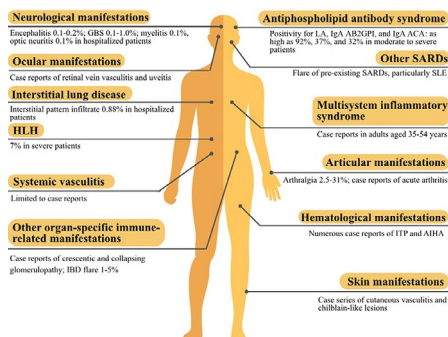


Figura 3. Il riassunto delle manifestazioni autoimmuni e reumatiche associate alla malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). AB2GPI, anticorpo anti- β 2glicoproteina I;

ACA, anticorpo anticardiolipina; AIHA, anemia emolitica autoimmune; GBS, sindrome di Guillain-Barré; HLH, linfocitosi emofagocitica; IBD, malattia infiammatoria intestinale; ITP, porpora trombocitopenica immune; LA, lupus anticoagulante; SARD, malattia reumatica sistemica autoimmune; SLE, lupus eritematoso sistemico.

11 – LA TERAPIA COGNITIVO- COMPORTAMENTALE POTREBBE ESSERE UN TRATTAMENTO EFFICACE PER LA LONG- COVID E LA SINDROME DA FATICA POST COVID-19? LEZIONI DALLO STUDIO QURE PER LA SINDROME DA FATICA Q-FEVER

Tratto e tradotto da

Vink M, VinkNiese A. Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-Fever Fatigue Syndrome. *Sanità (Basilea)*. 2020;8(4):552. Pubblicato 2020 Dic 11.



<https://doi.org/10.3390/healthcare8040552>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Il nuovo coronavirus 2019 (COVID-19), una malattia infettiva causata dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), si è diffuso rapidamente nel mondo [1]. A livello globale, al 14 ottobre 2020, ci sono stati 38.002.699 casi confermati, tra cui 1.083.234 morti, secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) [2]. Un numero crescente di persone giovani e precedentemente in forma e sane, che non hanno richiesto il ricovero, continuano ad avere sintomi mesi dopo casi lievi di COVID-19 [1,3,4]. I sintomi comunemente riportati sono fatica grave e debilitante, dispnea, mal di testa, dolori muscolari e/o articolari, “nebbia cerebrale”, perdita di memoria, sensazione di pressione sul petto, palpitazioni, nausea, drastici cambia-

menti di umore in combinazione con intolleranza all'esercizio fisico e un modello recidivante-remittente di recidiva [1,3,4,5]. Questo non è sorprendente, poiché molti di questi sintomi sono stati ampiamente osservati dopo una varietà di altre infezioni virali e non virali [6]. Secondo il Dr. Anthony Fauci, il direttore dell'Istituto Nazionale di Allergia e Malattie Infettive degli Stati Uniti, e uno dei più importanti consulenti internazionali sulla pandemia COVID-19, "È straordinario quante persone hanno una sindrome post-virale che è molto simile all'encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica" [7].

Il professor Garner, l'editore coordinatore del *Cochrane Infectious Diseases Group*, che faceva parte del team originale che ha istituito la Cochrane Collaboration, ha contattato la sua medicina del lavoro per ottenere un aiuto per la sua lunga COVID, e gli è stato detto che "aveva bisogno di un corso di terapia cognitiva del comportamento" (CBT) [8]. Altri, come il professore americano Hannah Davis e il professore britannico Alwan, un epidemiologo e un consulente di salute pubblica, hanno condiviso esperienze simili [9,10]. Il dottor Faas, ex presidente dell'associazione olandese dei medici assicurativi, ha osservato che da tempo ai pazienti COVID viene detto che hanno bisogno di CBT, poiché da più di 20 anni i medici lo dicono ai pazienti con altre malattie post-infettive [11]. Inoltre, per esempio, l'*Oxford Health NHS Foundation Trust* e la *British Royal Society of Medicine* stanno già promuovendo la CBT, non per aiutare le persone ad affrontare i problemi debilitanti post-COVID-19, ma come un trattamento efficace per la sindrome da fatica post-COVID-19 [12,13,14,15]. Li et al. hanno recentemente concluso che la CBT è efficace nel ridurre la depressione, l'ansia e lo stress nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 rispetto a non sottoporsi a nessun trattamento (n = 93) [16]. Tuttavia, finora non sono stati pubblicati studi sull'efficacia della CBT per la sindrome da fatica post-COVID-19.

L'ipotesi che la CBT sia efficace si basa sugli studi CBT per l'encefalomielite mialgica/sindrome da fatica cronica (ME/CFS). Tuttavia, i campioni dei partecipanti a questi studi sono

molto eterogenei, non solo perché solo nel 70% circa dei partecipanti la malattia è stata scatenata da un'infezione, ma anche perché i partecipanti l'hanno sviluppata dopo molte infezioni diverse [6]. Inoltre, una serie di rianalisi ha trovato che in quegli studi, la CBT non ha portato a un miglioramento oggettivo, né ha ripristinato la capacità di lavorare [17,18]. Tuttavia, nel caso della sindrome da fatica post-COVID-19 e della COVID lunga, il campione non è eterogeneo ma omogeneo. Questo porta a una domanda: è stato intrapreso uno studio CBT per un campione omogeneo di pazienti con una sindrome post-infettiva? La risposta a questa domanda è sì. Un tale studio è stato fatto nei Paesi Bassi [19] dopo la più grande epidemia di febbre Q segnalata che si è verificata durante il 2007-2010 ed è stata collegata ad allevamenti di capre da latte vicino ad aree densamente popolate nel sud-est del Paese. La febbre Q, causata dal coccobacillo intracellulare *Coxiella burnetii*, è una zoonosi (una malattia causata da germi che vengono trasmessi dagli animali all'uomo) che si verifica in tutto il mondo [20,21]. Si presume l'esposizione umana avvenga per via aerea, trasportata dal vento [21], che ha portato a 4223 notifiche di febbre Q [22]. Proprio come per il COVID-19, una grande percentuale di pazienti (60%) rimane asintomatica. Si stima che circa 44.000 persone abbiano contratto la febbre Q durante quell'epidemia, di cui almeno 95 sono morte [23]. In seguito alla febbre Q acuta, fino al 30% dei pazienti sviluppa una sindrome da fatica da febbre Q (QFS [*Q-fever Fatigue Syndrome*]) che può durare per dieci anni o più [24]. Questo è simile al 27% che si è scoperto aver sviluppato la ME/CFS dopo essere sopravvissuto alla SARS quattro anni prima [25]. La febbre Q cronica deve essere esclusa - titolo di fase I dell'IgG < 1:1024 negli ultimi 3 mesi - prima che la diagnosi di QFS possa essere fatta [26]. Questo è di particolare importanza perché la febbre Q cronica non trattata può essere fatale [19].

La maggior parte dei pazienti con la sindrome da fatica post febbre Q erano anche persone precedentemente sane senza problemi medici o psicologici sottostanti che hanno sviluppato un complesso di sintomi dominati dalla fatica debilitante dopo l'in-

fezione acuta e sintomatica della febbre Q [21]. Le caratteristiche tipiche della QFS includono profonda stanchezza, artralgia, mialgia, problemi di concentrazione e memoria, problemi di sonno, sudorazione e mal di testa [27]. I pazienti affetti da febbre QFS sperimentano un peggioramento dello stato di salute, una compromissione del funzionamento generale e sociale e una riduzione della qualità della vita [24]. In molti casi, la QFS porta a lunghe assenze per malattia e a notevoli costi economici per i pazienti, le loro famiglie e la società [24].

Secondo le linee guida olandesi sulla QFS, la CBT è l'unico trattamento efficace per la QFS e la fatica che ne deriva [26]. Questa conclusione si basa sullo studio olandese Qure [19,28,29]. In questo articolo consideriamo lo studio Qure per vedere quali lezioni se ne possono trarre in merito all'efficacia della CBT per una sindrome post-infettiva causata da un agente infettivo conosciuto; ciò verrà fatto rispondendo alle seguenti domande:

1. La CBT porta a un miglioramento oggettivo clinicamente significativo della QFS?
2. La CBT porta a un miglioramento clinicamente significativo del livello di disabilità nella QFS?
3. Il CBT ripristina la capacità di lavorare in QFS?

2. RIASSUNTO DELLO STUDIO QURE

Lo studio Qure (Qure: *Q-fever fatigue syndrome-response to treatment* [Sindrome da fatica per febbre Q - risposta al trattamento]) è stato, secondo lo studio stesso, “il primo studio randomizzato controllato con placebo” [19] “per valutare l'efficacia del trattamento a lungo termine con doxiciclina o CBT in pazienti con QFS” [30]. Lo studio ha coinvolto 155 pazienti adulti con QFS. Lo studio ha concluso che la CBT è efficace nel trattamento della fatica nella QFS, in confronto a un placebo o alla doxiciclina, ma questo effetto è scomparso al follow-up di 1 anno

a causa di una diminuzione dell'auto-efficacia, e quindi i pazienti dovrebbero essere trattati con sessioni di richiamo di CBT [29].

I pazienti nello studio sono stati trattati con doxiciclina 200 mg o placebo, entrambi somministrati per via orale una volta al giorno per 24 settimane. Le visite di studio per i controlli medici erano a 4, 8, 16 e 26 settimane dopo l'inizio del trattamento. I pazienti assegnati alla CBT hanno ricevuto circa 24 settimane di CBT individuale basata sul manuale di CBT per la sindrome da fatica cronica (CFS) da terapisti CBT formati e supervisionati. La frequenza del trattamento è stata determinata su base individuale con sessioni previste una volta ogni due settimane. L'esito primario era la fatica sulla checklist della forza individuale (CIS [*Checklist Individual Strength*]) sotto-scala della gravità della fatica a 26 settimane (fine del trattamento) [19,29]. Il punteggio di fatica CIS indica il livello di fatica sperimentato nelle ultime 2 settimane. Il punteggio su questa scala di otto voci varia da 8 (nessuna fatica) a 56 (massima fatica). La letteratura definisce la fatica grave come un punteggio di 35 o più, e secondo uno studio di tre degli autori di Qure, adulti sani con un'età media di 37,1 (SD 11,5) - l'età media nello studio Qure era 43,8 [28]-hanno un punteggio medio di fatica CIS di 17,3 (SD 10,1) [31].

Gli esiti secondari erano il livello di compromissione funzionale sul profilo di impatto della malattia (SIP8) con un punteggio di cut-off di 450 o più che indicava disabilità significative, stress psicologico, sierologia di *Coxiella burnetii* e PCR del siero del sangue [29].

2.1. CRITERI DI INCLUSIONE

La QFS è stata definita come affaticamento grave (punteggio CIS ≥ 35) per ≥ 6 mesi, che causa disabilità significative (punteggio SIP8 ≥ 450) nel funzionamento quotidiano, non essendo causata dalla febbre Q cronica o da altra morbilità somatica o psichiatrica, direttamente collegata a un'infezione acuta da febbre Q; e l'affaticamento doveva essere assente prima o essere aumentato significativamente dall'infezione acuta da febbre Q.

La febbre Q cronica è stata esclusa sulla base di una reazione a catena della polimerasi (PCR) negativa nel siero, sierologia della febbre Q (titoli di immunoglobulina G fase I < 1:1024), e assenza di segni di endocardite o infezione vascolare [19].

2.2. MOTIVAZIONE PER L'USO DI CBT IN QFS

L'indicazione per l'uso della CBT nella sindrome da fatica della febbre Q, secondo gli autori nella loro pubblicazione originale del 2017, è la seguente [19]. “La terapia cognitivo-comportamentale (CBT), rivolta alle cognizioni e ai comportamenti legati alla fatica che si pensa perpetuino i sintomi, può ridurre i sintomi e migliorare il funzionamento nella CFS. Una considerevole sovrapposizione di fattori indicatori di fatica in QFS e CFS implica che la CBT potrebbe anche ridurre la gravità della fatica nella QFS”. Tuttavia, nello stesso anno, nella loro risposta a un commento del professor Raoult, hanno affermato che “Abbiamo scoperto che i fattori indicatori nei pazienti con QFS differiscono chiaramente da quelli con la sindrome da fatica cronica (CFS)” [32]. È interessante notare che entrambe le dichiarazioni fanno riferimento allo stesso articolo del 2015 [33], e cinque degli autori di quell'articolo hanno anche scritto le due dichiarazioni contraddittorie nel 2017.

Secondo lo studio Qure, la CBT per la QFS “è un intervento complesso” [19] che è “volto a cambiare le credenze e i comportamenti assunti per mantenere la fatica” [30]. “La CBT consisterà in un intervento protocollato di 12 sessioni durante un periodo di 24 settimane” [34] ed «è consegnata individualmente da terapeuti cognitivo-comportamentali addestrati...secondo un manuale di trattamento scritto” [30]. Si inizia con la definizione degli obiettivi e la psico-educazione sui possibili ruoli della cognizione e del comportamento di sopportazione della fatica [34]. Secondo il protocollo dello studio Qure, “Gli obiettivi di solito includono la ripresa del lavoro, degli hobby e di altre attività che implicano che il paziente non è più gravemente affaticato e disabile, che è l'obiettivo della CBT per la QFS” [30]. “Saranno

successivamente affrontati i fattori di mantenimento (regolazione del ciclo sonno-veglia, aumento graduale dell'attività, riformulazione delle cognizioni legate alla fatica)" [34].

Parte della CBT per la QFS è un programma di attività. Questo "programma di attività consiste nel camminare o andare in bicicletta ogni giorno, aumentando gradualmente. L'aumento dell'attività non è determinato dal livello dei sintomi, ma è contingente al tempo. Quando i pazienti riescono ad aumentare la loro attività fisica, iniziano anche ad aumentare le loro attività sociali e mentali. Nell'ultima fase della terapia, i pazienti lavorano sistematicamente per raggiungere i loro obiettivi, formulati all'inizio della terapia. In seguito, vengono incoraggiati a percepire le sensazioni di fatica come una parte normale di una vita attiva e sana" [30]. Sfortunatamente, non è stata presentata alcuna prova oggettiva che i pazienti soffrano effettivamente di convinzioni disfunzionali legate alla fatica e che i loro sintomi non siano causati da una malattia fisica sottostante. Forse perché non esistono prove oggettive a sostegno di questa ipotesi.

2.3. PROBLEMI CON IL PROTOCOLLO

Lo studio è stato registrato nel registro degli studi clinici il 18 marzo 2011 come studio randomizzato controllato. Il suo obiettivo era "valutare l'efficacia di due strategie di trattamento per la fatica e le disabilità nella QFS: trattamento a lungo termine con doxiciclina o terapia cognitivo-comportamentale (CBT)" [34]. I partecipanti sono stati reclutati tra aprile 2011 e settembre 2015 [34], ma il protocollo del trial è stato presentato solo l'11 marzo 2013 e pubblicato il 27 marzo 2013 [30]. Tuttavia, come Evans ha notato nel suo articolo sul cambiamento dei punti d'arrivo dopo l'inizio di uno studio clinico, "Un principio fondamentale nella progettazione di studi randomizzati comporta la definizione in anticipo dei punti d'arrivo che saranno valutati nello studio, in quanto la mancata prespecificazione dei punti d'arrivo può introdurre un bias nello studio e lo rende potenzialmente manipolabile" [35].

Lo studio si è basato su un risultato primario auto-riferito: la fatica, misurata da un questionario [30]. Non è stata utilizzata come risultato primario, secondo il protocollo, la misurazione oggettiva dell'attività lavorativa, anche se gli autori hanno notato quando hanno registrato il loro studio che, "la QFS porta a una morbilità sostanziale e ha un alto peso socioeconomico legato all'aumento dell'uso delle strutture sanitarie e all'assenza dal lavoro" [34]. Non è chiaro perché lo studio non abbia poi utilizzato l'attività lavorativa come esito primario (o secondario), né è chiaro perché la disabilità fosse un esito secondario e non primario, se l'obiettivo dello studio era quello di valutare l'efficacia in relazione alla fatica e alla disabilità.

2.4. PROBLEMI CON IL DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio era un trial randomizzato a due bracci. I pazienti nello studio sono stati assegnati in modo casuale al braccio dei farmaci o al braccio della CBT. Nel braccio dei farmaci fu eseguita una seconda randomizzazione che assegnava i pazienti alla doxiciclina o al gruppo placebo. Non c'era un gruppo di controllo nel braccio CBT dello studio; quindi, lo studio ha confrontato i risultati con il gruppo placebo. I pazienti nel gruppo CBT sono stati visti 12 volte - due volte a settimana per 24 settimane - anche se i pazienti negli altri due gruppi sono stati solo "monitorati [a] 4, 8, 16 e 26 settimane dopo l'inizio per gli effetti collaterali (rash, enzimi epatici)" [34,36]. Gli autori hanno riconosciuto i problemi con il disegno del loro studio riconoscendo che il gruppo CBT non era in cieco, affermando quanto segue: "La CBT è stata confrontata direttamente con il placebo più le cure abituali [potevano vedere il proprio medico se necessario], il che potrebbe spiegare alcune delle differenze osservate, dato che i pazienti nel gruppo CBT sanno chiaramente di essere in trattamento". Hanno anche dichiarato, però, che "A causa del numero massimo di pazienti disponibili, non è stato possibile includere un gruppo di controllo [per il gruppo CBT] senza nessun trattamento in corso" [19]. Tuttavia, un principio fondamentale

di uno studio randomizzato controllato è “che il gruppo di confronto/controllo offra la stessa frequenza e intensità di contatto, aspettative positive, attenzione e supporto” del gruppo su cui si interviene [37]. Altrimenti, qualsiasi differenza di efficacia dei trattamenti tra i due gruppi potrebbe essere semplicemente dovuta a un gruppo di controllo mal progettato o assente. È interessante notare che tre degli autori avevano scritto quanto segue in uno studio sulla CFS. “In assenza di un gruppo di controllo, è difficile attribuire con certezza questo effetto al trattamento” [31]. Non è chiaro perché non hanno scritto qualcosa di simile nello studio Qure.

Si sono ulteriormente aumentate le possibilità di trovare miglioramenti dopo la CBT, indipendentemente dal fatto che porti o meno dei benefici al paziente, facendo affidamento su un risultato primario soggettivo invece che oggettivo, da solo o in combinazione con uno soggettivo. Di conseguenza, non sapendo se i miglioramenti nella fatica sono causati dalla CBT o dal disegno dello studio, non si può concludere che la CBT sia efficace.

2.5. PROBLEMI CON IL RISULTATO PRIMARIO

Uno dei problemi con la valutazione dei risultati tramite questionari in un trial non in cieco della forma di CBT utilizzata nello studio Qure è la “distorsione del cambiamento della risposta”. Questo si verifica quando un intervento porta gli individui a cambiare le loro valutazioni rispetto alla misurazione, portando il terapeuta (e spesso anche il paziente) a concludere erroneamente che il trattamento ha funzionato [38]. Questo è ancora più un problema quando la terapia utilizzata, in questo caso la CBT, mira a modificare le convinzioni e le percezioni dei partecipanti sui loro sintomi.

Altre importanti cause di distorsione sono la “giustificazione dello sforzo”: i pazienti che investono tempo, energia e sforzi in un intervento spesso sentono il bisogno psicologico di giustificare questo impegno. C'è anche una tendenza dei pazienti/clienti

a riportare un miglioramento in accordo con ciò che credono essere l'ipotesi del terapeuta/ricercatore [38].

Wood et al., in una meta-analisi su larga scala di oltre 1300 studi clinici variati, hanno scoperto che negli studi non in cieco, gli esiti valutati soggettivamente aumentano il grado di distorsione, e che l'introduzione di esiti oggettivi lo riduce [39]. Altre revisioni sistematiche di studi clinici hanno concluso che la mancanza di cecità del paziente combinata con il fatto che gli esiti siano auto-riferiti porta a una evidente distorsione, in quanto i pazienti sono inclini a influenze esterne, e deducono erroneamente efficacia anche quando non c'è, il che rende tali studi inaffidabili [38,40]. Non si può concludere con sicurezza che la CBT è un trattamento efficace, in considerazione del fatto che lo studio non ha utilizzato un risultato primario oggettivo per correggere una serie di diverse distorsioni.

3. RISULTATI

3.1. DIMENSIONE DELL'EFFETTO

Secondo gli autori nel loro protocollo, “una dimensione dell'effetto controllato moderato di 0,53” era necessaria per dimostrare “una differenza significativa tra i risultati nei gruppi di trattamento e nel gruppo placebo” [30]. Come si può vedere nella tabella 1, né la CBT né la doxiciclina hanno raggiunto questo risultato. Inoltre, una revisione sistematica di Hróbjartsson et al. [40] ha concluso che c'è una pronunciata distorsione dovuta alla mancanza di cecità dei pazienti negli studi clinici con risultati riferiti dai pazienti e che “i pazienti non ceati hanno esagerato la dimensione dell'effetto di una deviazione standard media di 0,56”. La tabella 1 mostra anche che la dimensione dell'effetto della CBT rispetto al placebo, e della doxiciclina rispetto al placebo per la fatica, la disabilità e il disagio psicologico, sono inferiori alla dimensione dell'effetto dei risultati soggettivi in studi non in cieco, come trovato da Hróbjartsson et al.

Tabella 1. La dimensione standardizzata dell'effetto sulla fatica, la disabilità e il disagio psicologico alla fine del trattamento.

Misura del risultato	Doxiciclina vs. Placebo	Doxiciclina vs. Placebo, <i>p-Value</i>	CBT vs. Placebo	CBT vs. Placebo, <i>p-Value</i>	Dimensione dell'effetto dell'uso di risultati soggettivi in uno studio non in cieco [40]
Gravità della fatica nella sottoscala CIS	0.24	0.45	0.49	0.03	0.56
Punteggio totale SIP8	0.20	0.51	0.26	0.30	0.56
Punteggio totale SCL-90	0.18	0.45	0.43	0.01	0.56

SCL-90, *symptom checklist 90* è stato utilizzato per misurare il livello di disagio psicologico; SIP8, *sickness impact profile* è stato utilizzato per misurare il livello di compromissione funzionale; vs., *versus*. Fonte: [19].

3.2. PUNTEGGI DI GRAVITÀ DELLA FATICA AL FOLLOW-UP

Gli autori hanno riportato quanto segue al follow-up, che era 52 settimane dal basale e 26 settimane dopo il completamento dello studio originale: “La gravità della fatica nel gruppo CBT, ma non nel gruppo doxiciclina o placebo era significativamente aumentata al follow-up rispetto all’EOT [fine del trattamento, *End Of Treatment*]. I punteggi di gravità della fatica dei gruppi CBT (media aggiustata 39,8) e doxiciclina (media aggiustata 41,0) non differiscono significativamente dal gruppo placebo (media aggiustata 37,1; $p = 0,92$ e $p = 0,38$, rispettivamente)” [28]. Questo può essere visto anche nella tabella 2; mostra anche che i pazienti in tutti e tre i gruppi erano in media ancora gravemente affaticati e ancora abbastanza malati da rientrare nello studio e ricevere nuovamente lo stesso trattamento.

Tabella 2. Punteggi medi di gravità della fatica al follow-up. Fonte: [28].

Misura del risultato	CBT	Placebo	Doxiciclina	Grave stanchezza	Punteggio di inclusione della fatica
Gravità della fatica	39.5	37.1	41.1	35 o più	35 o più

3.3. DEFINIZIONE POST HOC DI MIGLIORAMENTO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO DELLA FATICA

Il miglioramento clinicamente significativo della fatica non è stato definito nel protocollo [30], né quando la sperimentazione è stata registrata [34,36,41]. È stato però definito nella pubblicazione originale dopo che lo studio era finito. Di conseguenza, è stata una definizione post hoc. Questo è contrario alla pratica normale, dove i punti d'arrivo sono definiti prima dell'inizio della sperimentazione [35]. Ciò significa che i risultati possono aver influenzato questa definizione. Inoltre, questo – come sottolineato da Goldacre in un articolo intitolato “come i ricercatori ingannano il pubblico con una pratica subdola chiamata ‘spostamento degli esiti’” – “permette all’...’errore casuale’ nei tuoi dati di esagerare i tuoi risultati (o addirittura produrre un vero e proprio falso positivo, mostrando che un trattamento funziona meglio quando in realtà non è così),” portando a conclusioni sbagliate, e “in medicina, non sono sofismi accademici – ma la causa di sofferenze evitabili” [42]. Inoltre, secondo il professore di Stanford Ioannidis, “la flessibilità aumenta il potenziale per trasformare quelli che sarebbero risultati “negativi” in risultati “positivi”, e “maggiore è la flessibilità nei disegni, definizioni, risultati e modalità di analisi ... meno è probabile che i risultati della ricerca siano veri” [43]. La flessibilità in una definizione post hoc di miglioramento è alta, e l'uso di una definizione post hoc potrebbe permettere agli autori di adattarla ai risultati.

Secondo i dati supplementari dell'articolo originale, un miglioramento clinicamente significativo è stato definito come un “punteggio di gravità della fatica CIS di < 35...e...un calo mi-

nimo di nove punti sulla subscale di gravità della fatica CIS” [19]. Questo “è stato raggiunto dal 31% e 29% dei pazienti nella doxiciclina; 46% e 40% dei pazienti nella condizione di placebo; e 56% e 24% dei pazienti nel gruppo CBT, mostrando una ricaduta significativa in quest’ultimo ($p = 0,01$). Mentre è stata vista una differenza significativa tra i gruppi in EOT ($p = 0.03$), questo non era più il caso al follow-up ($p = 0.18$)” [28]. In altre parole, non c’era alcuna differenza significativa nel miglioramento clinicamente significativo della fatica al follow-up.

La tabella 3 mostra il miglioramento clinicamente significativo della fatica alla fine del trattamento usando la definizione dello studio per il miglioramento clinicamente significativo. Questo è stato raggiunto dal 56% e dal 46% nel gruppo CBT e nel gruppo placebo, rispettivamente. Di conseguenza, solo il 10% dei partecipanti ha ottenuto un miglioramento clinicamente significativo della fatica alla fine del trattamento come risultato della CBT. In altre parole, dieci partecipanti devono essere trattati con la CBT perché uno ottenga un miglioramento clinicamente significativo della fatica. Non si può concludere con sicurezza che un trattamento, in questo caso la CBT, sia efficace quando non ha alcun effetto significativo in nove pazienti su dieci.

Tabella 3. Percentuale di partecipanti con un miglioramento clinicamente significativo della fatica alla fine del trattamento.

Misura del risultato	Doxiciclina (n = 52)	Placebo (n = 52)	CBT (n = 52)	p Valore *	CBT vs. Placebo
Miglioramento clinicamente significativo	31% (16)	46% (24)	56% (28)	0.03	10%

* I valori p sono stati basati sul test Chi-square per il confronto dei tre gruppi [19]. Un miglioramento clinicamente significativo della fatica è stato definito dallo studio come un “punteggio di gravità della fatica CIS di <35...e...un calo minimo di nove punti sulla subscale di gravità della fatica CIS” [19].

3.4. DETERIORAMENTO FUNZIONALE

Il questionario SIP8 misura la disabilità funzionale nella deambulazione, nella gestione della casa, nella mobilità, nel comportamento di allerta, nel sonno/riposo, nelle limitazioni lavorative, nelle interazioni sociali, nella ricreazione e nei passatempi. Il punteggio medio totale SIP8 di donne sane, secondo uno studio di tre autori di Qure, è 65,5 (SD 137,8) [31]. Secondo lo stesso studio Qure, “Un punteggio di cut-off di 450 o più” indica “disabilità significative” [19]. Questo era anche il suo requisito di ingresso.

Lo studio ha concluso che “non sono state trovate differenze significative nei punteggi medi di compromissione funzionale tra l'EOT e la valutazione di follow-up nel gruppo CBT, doxiciclina o placebo”, come si può anche vedere nella tabella 4. Tuttavia, ha anche concluso che, “Non è stata trovata nessuna differenza significativa nella compromissione funzionale al follow-up tra il gruppo CBT e placebo, o doxiciclina e gruppo placebo” [28]. La tabella 5 mostra che non c'erano differenze statisticamente significative nell'effetto del trattamento sulla compromissione funzionale tra i tre gruppi alla fine del trattamento.

Tabella 4. Punteggi medi di compromissione funzionale alla fine del trattamento e al follow-up. EOT: fine del trattamento; fonte: [28].

Trattamento	EOT	Follow Up	Cambiamento del punteggio	p Valore	Disabilità significative [19].	Punteggio delle persone sane [31].
CBT	811.8	880.6	68.8	0.40	450 o più	65.5
Doxiciclina	1092.1	1057.9	-34.2	0.65	450 o più	65.5
Placebo	949.3	853.0	-96.2	0.19	450 o più	65.5

Tabella 5. Effetto del trattamento sulla compromissione funzionale. EOT, fine del trattamento; FU, follow-up; vs., contro. Fonte: [28].

Misura del risultato	Doxiciclina vs. Placebo, differenza media	Doxiciclina vs. Placebo, p-Value	CBT vs. Placebo, differenza media	CBT vs. Placebo, p-Value
Deterioramento funzionale all'EOT	-137.7	0.51	177.0	0.30
Danno funzionale a FU	-200.2	0.42	8.1	>0.99

Di conseguenza, nessuno dei trattamenti era efficace per la compromissione funzionale, e i pazienti in tutti e tre i gruppi erano in media non solo ancora gravemente disabili, ma anche abbastanza disabili da rientrare nello studio ed essere trattati nuovamente con lo stesso trattamento. Alla luce di ciò, non si può concludere con sicurezza che la CBT sia un trattamento efficace.

3.5. ABBANDONI

L'evidenza empirica suggerisce che i partecipanti che aderiscono al trattamento tendono a fare meglio di quelli che abbandonano [44]. Una revisione sistematica di Abraha et al. [45] sul modo in cui le revisioni sistematiche riportano, ha scoperto che se più del 10% dei pazienti randomizzati hanno esiti mancanti, allora questo esporrà gli studi a distorsione e/o ridurrà la loro forza e precisione. Le percentuali di partecipanti in ogni braccio della sperimentazione che hanno abbandonato lo studio Qure sono le seguenti:

- 15% (8/51), CBT;
- 6% (3/52), doxiciclina;
- 4% (2/52), placebo [19].

La differenza nel tasso di abbandono tra il gruppo CBT e il gruppo placebo è sostanziale. Pertanto, l'abbandono selettivo può essere un problema. Di conseguenza, questo potrebbe aver esposto i risultati del gruppo CBT a distorsioni, portando a ulteriori dubbi sull'efficacia della CBT.

3.6. VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ FISICA

Secondo il protocollo, lo studio doveva misurare l'attività/performance fisica in modo oggettivo usando l'actometro al basale e alla fine del trattamento, e in modo soggettivo usando la *Physical Activity Rating Scale* (PARS) [30]. L'analisi di mediazione ha notato che "l'actometro è uno strumento affidabile e valido per la valutazione dell'attività fisica" [29] che è stato "indossato giorno e notte per un periodo di dodici giorni consecutivi" [30]. Tuttavia, né i risultati dell'actometro né i punteggi PARS sono stati pubblicati quando lo studio originale Qure è stato pubblicato nel 2017 [19] e la ragione di ciò non è stata fornita. Heneghan et al. si riferiscono a questo tipo di segnalazione come un tipico esempio di "distorsione nel riferire gli esiti", che "si verifica quando uno studio è stato pubblicato, ma alcuni degli esiti misurati e analizzati non sono stati riportati", il che "influenza significativamente la validità" di uno studio [46].

I risultati dell'actometro e quelli della *Physical Activity Rating Scale* sono stati pubblicati in una tabella nell'articolo sulla mediazione [29], due anni dopo che avrebbero dovuto essere pubblicati nell'articolo originale. Tuttavia, non sono stati discussi. Come si può vedere nella tabella 6, la CBT non porta ad un miglioramento oggettivo o soggettivo dell'attività fisica.

Tabella 6. Differenze tra i gruppi CBT e farmaci nei cambiamenti nel livello di attività fisica dal basale alla fine del trattamento. Fonte: Gruppo di medicazione: gli autori hanno combinato il gruppo doxiciclina e placebo e lo hanno etichettato come gruppo di medicazione nell'analisi di mediazione [29].

Misura del risultato	Differenza tra CBT e gruppo di farmaci	p-Valore CBT vs. gruppo farmaci	Dimensione dell'effetto
Livello di attività fisica misurato tramite l'actometro	0.77	0.75	0.04
Scala di valutazione dell'attività fisica (PARS)	2.62	0.24	0.18

Uno studio sull'artrite reumatoide di Rongen-van Dartel et al., che includeva due dei ricercatori di Qure, ha concluso che esiste una relazione inversa tra la fatica e il funzionamento fisico/attività [47]. Questo suggerisce che il piccolo miglioramento soggettivo della fatica in un piccolo numero di pazienti dopo la CBT rispetto al placebo era una costruzione.

4. DISCUSSIONE

Il 2020 è l'anno della pandemia di COVID-19, e finora milioni di persone sono state infettate. Molti di loro hanno ancora sintomi diverso tempo dopo la scomparsa dell'infezione iniziale. Al momento, non è chiaro quanti di loro guariranno spontaneamente nel tempo, quanti hanno danni agli organi e quanti pazienti stanno sviluppando malattie post-infettive. Le cliniche di riabilitazione stanno offrendo la CBT per questi pazienti sulla base delle affermazioni che queste terapie sono efficaci per la ME/CFS - una malattia post-infettiva che può svilupparsi dopo molte infezioni diverse - poiché non è stato pubblicato nessuno studio sull'efficacia della CBT per la sindrome da fatica post-COVID-19. Negli ultimi due anni sono state pubblicate diverse rianalisi di questi studi sulla ME/CFS; essi mostrano che la CBT non porta a un miglioramento oggettivo in gruppi eterogenei di pazienti ME/CFS con diverse infezioni che scatenano la loro ME/CFS, né ripristina la capacità di lavorare [17,18]. Il gruppo di pazienti con sindrome da fatica post-COVID-19, invece, è omogeneo. Abbiamo quindi analizzato lo studio olandese Qure, in quanto ha studiato l'efficacia della CBT in un gruppo omogeneo di pazienti con sindrome da fatica da febbre Q, che colpisce fino al 30% dei pazienti dopo un'infezione sintomatica da febbre Q, per vedere se la CBT riduce la disabilità, ripristina la capacità lavorativa e porta a un miglioramento oggettivo della QFS. Così facendo, questa rianalisi fornisce spunti per capire se la CBT possa essere un trattamento efficace per i malati di lunga durata dopo l'infezione da COVID-19.

4.1. LO STUDIO QURE

Lo studio Qure era uno studio randomizzato che confrontava l'efficacia della CBT con quella della doxiciclina e del placebo. Ha usato un questionario per valutare il suo risultato primario (fatica). Lo studio ha concluso nel 2017 che “la CBT è efficace nel ridurre la gravità della fatica nei pazienti con QFS. Il trattamento a lungo termine con doxiciclina non riduce la gravità della fatica nei pazienti con QFS rispetto al placebo” [19]. Nell'articolo di follow-up, si è concluso che “L'effetto benefico della CBT sulla gravità della fatica all'EOT [fine del trattamento] non è stato mantenuto 1 anno dopo. A causa del suo effetto benefico iniziale e degli effetti collaterali dell'uso a lungo termine della doxiciclina, raccomandiamo ancora la CBT come trattamento per la QFS” [28].

Inoltre, nel 2019 hanno pubblicato un'analisi di mediazione [29] in cui hanno concluso che, “La diminuzione della fatica portata dalla CBT era completamente mediata da un aumento dell'autoefficacia rispetto alla fatica. Una riduzione dell'autoefficacia ha parzialmente mediato l'aumento della fatica al follow-up nel gruppo CBT”. E secondo lo studio, i pazienti dovrebbero quindi ricevere “sessioni di richiamo incentrate sul ripristino e il mantenimento dell'autoefficacia rispetto alla fatica”, poiché ciò “può portare ad un allungamento degli effetti positivi iniziali della CBT per la QFS”.

Secondo gli studi clinici del 2011, “l'obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia di due strategie di trattamento per la fatica e le disabilità nella QFS: trattamento a lungo termine con doxiciclina o terapia cognitivo-comportamentale (CBT)” [34]. Non è chiaro perché lo studio ha poi scelto di basarsi su un solo risultato primario (la fatica) invece di considerare anche la disabilità.

4.2. INTERVENTI NON IN CIECO

Le prove comportamentali non sono in cieco per definizione, e un certo numero di articoli recenti ha evidenziato un problema

di errata dichiarazione di miglioramento, quando le prove non in cieco si basano su risultati soggettivi. Per evitarlo, questi studi dovrebbero utilizzare anche risultati primari oggettivi [38,40,48]. Lo studio Qure avrebbe potuto facilmente farlo, se avessero usato l'actometro oggettivo - visto che era già in uso - come risultato primario. Gli autori hanno osservato che "la QFS porta a una sostanziale morbilità e ha un elevato costo socio-economico, legato all'aumento del ricorso alle strutture sanitarie e all'assenza dal lavoro" [34]. Secondo il loro stesso protocollo, "Gli obiettivi di solito includono la ripresa del lavoro, degli hobby e di altre attività che implicano che il paziente non è più gravemente affaticato e disabile, che è l'obiettivo della CBT per la QFS" [30]. Perché lo studio Qure poi non ha usato la condizione lavorativa come risultato primario (o secondario) non è chiaro - soprattutto perché per i datori di lavoro, la società e soprattutto i pazienti, questo sarebbe (uno dei) risultati più importanti e rilevanti. Inoltre, un'influente revisione sistematica di Whiting et al. sugli interventi per il trattamento e la gestione della sindrome da fatica cronica del 2001 - tre dei ricercatori di Qure sono stati i principali ricercatori di CFS nei Paesi Bassi dagli anni '90 - ha anche concluso che i risultati soggettivi possono essere inaffidabili perché "le persone possono sentirsi meglio in grado di affrontare le attività quotidiane perché hanno ridotto le loro aspettative di ciò che dovrebbero raggiungere, piuttosto che perché hanno fatto qualche recupero dopo l'intervento. Una misura più oggettiva dell'effetto di qualsiasi intervento sarebbe se i partecipanti aumentano le loro ore di lavoro, tornano al lavoro... o aumentano l'attività fisica" [49].

Inoltre, il progetto BRANDO (*Bias in Randomised and Observational studies* [La distorsione negli studi randomizzati e osservazionali]) [48], che tra gli altri includeva il professore di Stanford Ioannidis, ha concluso nel 2012 che "per quanto possibile, le decisioni cliniche e politiche non dovrebbero essere basate su studi in cui la cecità non è realizzabile, e dove le misure di risultato sono valutate soggettivamente" perché la mancanza di cecità è "associata a una media del 13% di esagerazione degli

effetti dell'intervento [...] Pertanto, gli studi in cui la cecità non è realizzabile dovrebbero concentrarsi il più possibile su risultati misurati oggettivamente". Lo studio Qure purtroppo non è riuscito a farlo.

Gli autori hanno riconosciuto che una limitazione dello studio "è che i pazienti nel gruppo CBT non erano in cieco perché il mascheramento per CBT non è possibile". Inoltre, che avrebbero dovuto usare "un altro braccio di confronto rispetto al placebo, ad esempio, la lista d'attesa", ma che "non era possibile" a causa del "grande peso per i pazienti QFS e il numero limitato di pazienti idonei al momento" [29]. Tuttavia, quando il trial è iniziato, c'erano più di 4200 casi in cui le autorità erano state avvisate della febbre Q [22]. Secondo gli stessi autori, almeno il 20% dei casi avrebbe sviluppato la sindrome da fatica della febbre Q. Una revisione sistematica di Morroy et al. del 2016 [24], che includeva tre autori dello studio Qure, ha trovato che "la sindrome da fatica della febbre Q... è stata descritta in tutto il mondo fino al... 30% dei pazienti". Di conseguenza, ci sarebbero stati almeno 800 e al massimo circa 1200 pazienti QFS, concentrati nel sud-est dei Paesi Bassi. E a causa del "peso maggiore", sembrerebbe più logico che i pazienti volessero partecipare al primo studio di trattamento nei Paesi Bassi per la sindrome da stanchezza da febbre Q piuttosto che a studi epidemiologici, dato che per la prima non esiste un trattamento efficace.

Gli autori hanno continuato dicendo: "Abbiamo quindi scelto di confrontare la CBT con il placebo più la cura abituale. Confrontando l'effetto aggiuntivo della CBT all'effetto placebo del trattamento, il nostro modello di mediazione valuta il contributo specifico della CBT alla riduzione della fatica" [29]. Tuttavia, hanno confrontato un gruppo CBT non cieco in cui i pazienti avevano 12 sessioni di un'ora con un gruppo in cui i pazienti avevano solo quattro controlli - per vedere se avevano sviluppato un'eruzione cutanea e per prendere campioni di sangue per i livelli di doxiciclina - invece di 12 sessioni simili, come ad esempio il gruppo CBT di rilassamento. Inoltre, hanno usato un risultato primario soggettivo. La mancanza di cecità del

paziente combinata con il fatto che i risultati fossero auto-riferiti porta a una discreta distorsione, dove i pazienti diventano inclini a influenze esterne e vengono portati alla deduzione erronea di efficacia, rendendo così inaffidabili i risultati valutati soggettivamente [38,40,50]. Lo stesso studio Qure ha notato nella sua pubblicazione originale [19] che “la CBT è stata direttamente confrontata con il placebo più le cure abituali, il che potrebbe spiegare alcune delle differenze osservate, poiché i pazienti nel gruppo CBT sanno chiaramente di essere trattati”. Inoltre, il response shift bias, che è un problema importante a causa della natura della forma di CBT usata in questo studio, come discusso in precedenza, potrebbe essere un altro motivo per queste differenze. L'unico modo per correggerlo in uno studio non in cieco sarebbe usare un risultato primario oggettivo. Di conseguenza, basandosi su un risultato riferito dal paziente in uno studio non cieco, lo studio non ha valutato il contributo specifico della CBT alla riduzione della fatica.

4.3. L'EFFETTO DI REGRESSIONE ALLA MEDIA

Molti pazienti si iscrivono a studi clinici quando i loro sintomi sono aumentati, ma con il tempo questi sintomi diventano normalmente meno gravi semplicemente per fluttuazioni casuali e miglioramenti naturali, anche quando non viene eseguito alcun trattamento. Questo fenomeno statistico è chiamato regressione alla media (RTM [*Regression to the Mean*]). Se la RTM non è completamente controllata, allora porterà all'errata conclusione che il miglioramento è dovuto al trattamento, “anche se il trattamento non ha alcuna efficacia” [51].

In medicina, la randomizzazione con un gruppo di controllo placebo è utilizzata per rimuovere l'effetto del RTM, che secondo il consenso generale è il miglior approccio per operare un controllo [51,52,53]. È impossibile utilizzare gruppi di controllo placebo negli studi sui trattamenti psicologici. Pertanto, in psicologia, ai pazienti del gruppo di controllo deve essere offerto un trattamento di controllo, per esempio, il rilassamento. In questo

modo, i punteggi in entrambi i gruppi dovrebbero essere ugualmente influenzati dal RTM, e la differenza nel cambiamento medio tra i due gruppi dovrebbe essere attribuibile esclusivamente agli effetti del trattamento in esame. Uno studio senza un gruppo di controllo, o con una lista d'attesa o un gruppo di controllo senza trattamento, spesso chiamato cura abituale, non elimina l'effetto del RTM [51,52].

Inoltre, i punteggi di base dovrebbero essere basati sulla media di più prove piuttosto che su una sola. Questo ha l'effetto di stabilizzare la media e ridurre la variabilità tra i soggetti [54].

Lo studio Qure non aveva un gruppo di controllo per il braccio di trattamento CBT, né ha stabilizzato i suoi punteggi medi di base. Di conseguenza, lo studio non ha corretto la regressione secondo la media, e quindi il miglioramento soggettivo della fatica potrebbe essere stato causato dalla regressione alla media e non dal trattamento in esame.

4.4. AUTOEFFICACIA

Secondo lo studio, “Una diminuzione dell'autoefficacia rispetto alla fatica è risultata essere l'unico mediatore della ricaduta della fatica dopo la fine del trattamento”. Hanno raccomandato sessioni di richiamo, perché secondo loro, senza “il sostegno attivo del terapeuta, i pazienti sembrano ricadere nelle loro vecchie convinzioni di non avere il controllo sulla propria fatica” [29]. In altre parole, i pazienti sono incolpati della diminuzione dell'efficacia della CBT. Tuttavia, come detto in precedenza, una revisione sistematica di Hróbjartsson et al. [40] ha concluso che i pazienti non in cieco hanno esagerato la dimensione dell'effetto negli studi clinici con risultati riferiti dai pazienti di una media di 0,56 deviazioni standard. Secondo lo studio Qure, l'effetto della CBT sulla fatica alla fine del trattamento era di 0,49 rispetto al placebo. Questo è inferiore alla dimensione dell'effetto del basarsi su risultati soggettivi in studi non in cieco, come scoperto da Hróbjartsson et al. È anche quasi il 10% in meno della dimensione dell'effetto di 0,53 che, secondo il protocollo dello

studio Qure, era necessario perché la CBT fosse moderatamente efficace [30].

4.5. PROBLEMI CON IL PROTOCOLLO E UNA DEFINIZIONE AD HOC DI MIGLIORAMENTO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO

Il protocollo è stato pubblicato 2 anni dopo un trial di 4 anni, anche se il “pro” di protocollo significa che dovrebbe essere pubblicato prima dell’inizio dello studio. Secondo un articolo che parla della modifica dei punti d’arrivo dopo l’inizio di uno studio clinico, e come discusso in precedenza, i punti d’arrivo dovrebbero essere stabiliti in anticipo, “poiché la mancata pre-specificazione dei punti d’arrivo può introdurre una distorsione nello studio e rende possibile la manipolazione” [35].

Inoltre, come discusso in precedenza, lo studio ha aspettato a definire un miglioramento clinicamente significativo della fatica fino alla fine dello studio, contrariamente alla normale pratica in cui gli endpoint sono definiti prima dell’inizio della sperimentazione [35]. Ciò significa che i risultati possono aver influenzato questa definizione. Non è chiaro perché lo studio sia giunto a una definizione post hoc di miglioramento clinicamente significativo.

Inoltre, se usiamo la definizione dello studio per un miglioramento clinicamente significativo della fatica, definito come un “punteggio di gravità della fatica CIS di <35...e...un calo minimo di nove punti sulla subscale della gravità della fatica CIS” [19] e usiamo le cifre dello studio, allora alla fine del trattamento è stato raggiunto dal 56% e dal 46% un miglioramento clinicamente significativo della fatica nel gruppo CBT e nel gruppo placebo, rispettivamente, come si può vedere nella tabella 3. Di conseguenza, solo il 10% dei partecipanti ha ottenuto un miglioramento clinicamente significativo della fatica alla fine del trattamento come risultato della CBT. Questo significa che dieci pazienti QFS devono essere trattati perché uno raggiunga tale risultato. Per dirla diversamente, per nove pazienti su dieci la CBT non avrebbe un effetto significativo. Alla luce di ciò, non si può concludere che la CBT sia efficace per la fatica.

4.6. NESSUN EFFETTO SULLA DISABILITÀ

Secondo il registro degli studi clinici, l'obiettivo dello studio era "valutare l'efficacia di due strategie di trattamento per la fatica e le disabilità nella QFS: il trattamento a lungo termine con doxiciclina o la terapia cognitivo-comportamentale (CBT)" [34]. Il requisito di ingresso per lo studio era un punteggio SIP8 di 450 o più, che secondo lo studio significa "sostanziali disabilità legate alla fatica" [19]. Quando lo studio concluse che la CBT era efficace per la fatica alla fine del trattamento, non evidenziò che la CBT non era efficace per la disabilità e che i pazienti rimanevano gravemente disabili, come si può vedere nella tabella 4. Tuttavia, se il miglioramento della fatica fosse stato un miglioramento reale, e non semplicemente soggettivo, allora ci si sarebbe aspettato un simile miglioramento della disabilità, soprattutto perché le disabilità nella QFS sono legate alla fatica secondo lo studio stesso.

4.7. NON PUBBLICARE I RISULTATI OGGETTIVI

Secondo il protocollo dello studio Qure, "I livelli di doxiciclina saranno misurati solo nei partecipanti che ricevono doxiciclina, e i risultati saranno tenuti segreti fino al completamento dell'intero studio. Dopo il completamento, si saprà se i livelli di doxiciclina erano sufficienti a deviare l'effetto" [30]. Tuttavia, lo studio non ha pubblicato questi livelli di doxiciclina, e senza questi è impossibile sapere se i livelli di doxiciclina erano effettivamente sufficienti o no.

Secondo i ricercatori dello studio Qure, la CBT è un trattamento efficace per la CFS e la CBT è stata provata per la sindrome da fatica della febbre Q perché ci sono molte somiglianze con la CFS. Tre studi sulla CFS che giocano un ruolo importante in questa base di prove hanno riportato miglioramenti soggettivi e hanno dichiarato che la CBT è un trattamento efficace per la CFS. Tuttavia, proprio come lo studio Qure, non avevano riportato i risultati dell'actometro. Gli autori Wiborg et al., che includevano chi ha condotto questi tre studi, hanno rianalizzato

questi studi e hanno scoperto che la CBT non ha portato a miglioramenti oggettivi nella sindrome da fatica cronica [55]. Due degli autori di Wiborg et al. erano coinvolti anche nello studio Qure. È da notare che uno di loro era anche coinvolto in tutti e tre questi studi, i quali non avevano riportato i risultati dell'actometro quando i risultati erano stati riportati per la prima volta. Un altro autore dello studio Qure era coinvolto in uno di questi tre studi, e un terzo autore era coinvolto in due di questi tre studi [56,57,58].

Lo studio Qure non ha pubblicato i risultati dell'actometro nella sua pubblicazione originale. Invece, i risultati sono stati pubblicati 2 anni dopo in una tabella nell'analisi di mediazione. Tuttavia, questi risultati non sono stati discussi nell'articolo e il loro effetto nullo è stato ignorato. Non è chiaro perché lo studio abbia scelto di ignorare i risultati del proprio actometro, anche se la pressione sullo studio per trovare un risultato positivo deve essere stata alta. La ragione di ciò è che la linea guida olandese sulla sindrome da stanchezza da febbre Q, creata da un comitato multidisciplinare che comprendeva quattro degli autori dello studio Qure [30], pubblicata nel 2012 [59], aveva già raccomandato la CBT per la QFS. Lo ha fatto perché secondo queste linee guida la CBT per la CFS è sicura ed efficace e ci sono molte somiglianze tra CFS e QFS. Il fatto che non fosse stato condotto nessuno studio sugli effetti della CBT per la QFS e che lo studio Qure fosse a 3 anni dal completamento e a 5 anni dalla pubblicazione, apparentemente non era un problema. Paradossalmente, il comitato raccomandava fortemente di non usare antibiotici per la QFS perché non c'erano prove sufficienti della sua efficacia nella QFS. Questa raccomandazione della linea guida olandese della CBT per la QFS potrebbe aver aumentato le aspettative e la speranza nei tre quarti dei partecipanti allo studio olandese Qure che sono stati arruolati nello studio dopo la pubblicazione della linea guida. Tutto ciò che aumenta le aspettative e la speranza nei partecipanti è, secondo uno studio di Cuijpers e Cristea [60], un metodo percorribile per aiutare i ricercatori a dimostrare che la loro terapia è efficace, anche quando non lo è. Secondo loro,

questi metodi “includono anche una forte fedeltà alla terapia... sfruttando i punti deboli degli studi randomizzati (rischio di distorsione), piccole dimensioni del campione e gruppi di controllo in lista d’attesa”, o nessun gruppo di controllo, come nel caso del braccio CBT dello studio Qure. Inoltre, secondo lo stesso studio, “Se tutto ciò fallisce si può evitare di pubblicare i risultati”. Molti di questi metodi sono stati visti nello studio Qure. Per esempio, tre dei suoi ricercatori sono forti sostenitori della teoria delle “cognizioni non utili” della ME/CFS, che loro e altri colleghi avevano ideato e/o promosso attivamente. Questa stessa teoria era anche la base per l’uso della CBT nello studio Qure. Se il loro studio non fosse riuscito a mostrare un miglioramento e un recupero significativi, questo avrebbe minato le stesse teorie della reversibilità a cui questi tre ricercatori hanno dedicato la loro carriera. Di conseguenza, il rischio di distorsione latente era presente fin dall’inizio [61]. Inoltre, secondo una revisione sistematica di Dragioti et al., “l’effetto di fedeltà dello sperimentatore gonfia del 30% le dimensioni degli effetti riportati negli studi randomizzati controllati in psicoterapia” [62]. Un’ulteriore distorsione è stata introdotta nello studio non in cieco di Qure basandosi su un risultato primario soggettivo e su una pubblicazione e segnalazione selettiva dei risultati.

4.8. IL MODELLO COGNITIVO-COMPORTAMENTALE PER LA QFS: FATTO O FINZIONE?

“La CBT è un intervento complesso, che comprende un aumento graduale dell’attività fisica e una sfida alle convinzioni disfunzionali legate alla fatica” secondo lo studio [19]. Parte della CBT per la QFS è un “programma di attività” che “consiste nel camminare o andare in bicicletta ogni giorno, che viene gradualmente aumentato. L’aumento dell’attività non è determinato dal livello dei sintomi, ma è correlato al tempo” [30]. In altre parole, i pazienti seguivano un programma di attività con livelli di attività gradualmente crescenti per 24 settimane, indipendentemente dai loro sintomi. Ci si aspetterebbe quindi un aumento signifi-

cativo dell'attività dopo 24 settimane di allenamento quotidiano se non ci fosse una malattia fisica sottostante che impedisce tale aumento, e se i pazienti avessero convinzioni false sulle cause dei loro sintomi e problemi, come era l'ipotesi dello studio Qure. Per confronto, i pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile hanno migliorato i loro risultati del test dei 6 minuti di cammino del 65% dopo solo tre settimane di esercizio [63]. Il risultato dell'actometro, tuttavia, mostra che un programma di attività di 24 settimane di allenamento quotidiano nei pazienti del Qure con la sindrome da fatica non porta a un miglioramento oggettivo.

Il fatto che la CBT non migliora nemmeno la disabilità (misurata dal SIP-8) e che c'è stato solo un effetto soggettivo di breve durata sulla fatica in appena uno su dieci pazienti trattati - che era meno dell'effetto atteso dall'uso di un risultato soggettivo in uno studio non in cieco - solleva seri dubbi sul modello cognitivo-comportamentale (CB [*Cognitive Behavioural*]) e sull'assunzione che i pazienti con la sindrome da fatica da febbre Q soffrano di "credenze disfunzionali legate alla fatica". Suggestisce anche che potrebbe essere inappropriato usare la CBT per trattare la sindrome da stanchezza da febbre Q.

4.9. PUNTI DI FORZA E DI DEBOLEZZA DELLO STUDIO QURE

Un punto di forza particolare dello studio è stato l'utilizzo dell'actometro, una misura oggettiva dell'attività, per misurare l'efficacia della CBT in modo oggettivo, e anche l'utilizzo di intervalli di confidenza del 97,5% nel riportare la maggior parte degli effetti stimati. Altri punti di forza dello studio erano che si trattava di uno studio randomizzato abbastanza grande, che la febbre Q cronica era esclusa e che hanno anche fatto un follow-up di un anno.

Alcune delle sue debolezze erano:

- (1) Un protocollo che è stato pubblicato 2 anni dopo l'inizio della sperimentazione;

- (2) Nessun gruppo di controllo per il braccio CBT non in cieco dello studio;
- (3) Non era chiara la percentuale di partecipanti con una co-morbilità di depressione e/o ansia, per la quale la CBT è il trattamento più efficace secondo una meta-analisi [64];
- (4) Non considerare che il 22% (43/200) dei partecipanti idonei ha rifiutato di partecipare perché non voleva essere trattato con la CBT;
- (5) Basarsi su un risultato primario soggettivo in uno studio non in cieco;
- (6) Usare la fine del trattamento come punto di esito primario anche se gli individui spesso sperimentano un declino del beneficio terapeutico entro poche settimane dal completamento della CBT [38];
- (7) Ignorare la differenza sostanziale nei tassi di abbandono tra CBT e doxiciclina/placebo;
- (8) Combinando il gruppo doxiciclina e placebo nell'analisi di mediazione ed etichettandolo come il gruppo dei farmaci, si ha l'impressione che tutti i pazienti di questo gruppo siano stati trattati con i farmaci, mentre metà del gruppo è stato trattato con un placebo;
- (9) Non pubblicare i livelli di doxiciclina;
- (10) Non correggere la regressione alla media;
- (11) Utilizzare una definizione post hoc di miglioramento clinicamente significativo;
- (12) Etichettare come efficace un trattamento che non ha alcun effetto significativo nel 90% dei pazienti;
- (13) Aspettare 2 anni per pubblicare i risultati oggettivi dell'actometro;
- (14) Di conseguenza, ignorare l'effetto nullo dell'actometro;

- (15) Ignorare l'effetto nullo sull'attività soggettiva;
- (16) Ignorare l'effetto nullo sulla disabilità.

5. CONCLUSIONI

Una nuova analisi dello studio Qure mostra che esso soffriva di una serie di gravi problemi metodologici, come basarsi su un risultato primario soggettivo in uno studio senza un gruppo di controllo per il gruppo di trattamento CBT non in cieco, aspettare 2 anni prima di pubblicare i risultati oggettivi dell'actometro, e poi ignorare il loro effetto nullo. Ha anche mostrato che la CBT, proprio come il trattamento con placebo o doxiciclina, non porta ad un miglioramento oggettivo dell'attività o ad un miglioramento della disabilità auto-riferita. Questo conferma il risultato delle rianalisi degli studi sulla CBT per gruppi eterogenei di pazienti ME/CFS. Pertanto, si può sostenere che è improbabile che l'effetto della CBT per la sindrome da fatica di COVID lunga e post-COVID-19 sia diverso.

12 – CONSEGUENZE DELLA COVID-19 IN ADULTI DI ETÀ INFERIORE AI 50 ANNI: REVISIONE SISTEMATICA

Tratto e tradotto da

Sandra Willi, Renata Lürthold, Adam Hunt, Nadescha Viviane Hänggi, Donikë Sejdiu, Camila Scaff, Nicole Bender, Kaspar Staub, Patricia Schlagenhauf, COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review, *Travel Medicine and Infectious Disease*, Volume 40, 2021, 101995, ISSN 1477-8939.



<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>.

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Anche se il SARS-CoV-2 colpisce prevalentemente il sistema respiratorio, diversi studi e rapporti provvisori indicano che la COVID-19 è un'infezione multisistemica con conseguenze sulla salute sia evidenti che latenti. I dati su quanto tempo i sintomi persistono, l'impatto di tali sintomi sulla vita quotidiana e le **conseguenze** a breve, medio e lungo termine di questa infezione sono stati poco studiati. La maggior parte delle pubblicazioni di dati originali si concentrano su pazienti che sono stati ricoverati, su individui che hanno sofferto di gravi malattie o su pazienti più anziani con co-morbidità. Ci sono pochi studi che seguono i giovani risultati positivi al SARS-CoV-2 e che hanno avuto una malattia lieve o sono stati asintomatici mentre erano positivi al test. Questi dati sono particolarmente importanti per capire il peso delle conseguenze della COVID-19 sui sistemi sanitari in

futuro e anche nel contesto dell'”idoneità al lavoro” di gruppi di popolazione giovane, poiché i giovani adulti costituiscono una larga parte della forza lavoro di qualsiasi Paese.

Nella pandemia in corso stanno emergendo prove di individui che soffrono di sintomi debilitanti settimane e persino mesi dopo la diagnosi di COVID-19. Questo è di grande preoccupazione per la comunità medica. Il gran numero di questi casi diventa evidente quando si osservano le dimensioni di gruppi come i cosiddetti “COVID long haulers” sui social media, i membri di tali gruppi sono spesso migliaia [1]. Diversi piccoli studi hanno seguito i casi di guariti dalla COVID-19, in particolare i casi gravi. Tuttavia, manca una revisione sistematica e basata sull'evidenza sulle conseguenze a lungo termine della COVID-19 in adulti precedentemente sani.

In questa revisione sistematica, abbiamo identificato e riassunto i dati originali pubblicati fino a metà settembre 2020. L'attenzione si è concentrata su adulti giovani e di mezza età precedentemente sani. I bambini e gli anziani sono stati esclusi. La revisione è stata completata, nella parte della discussione, da speculazioni sulle possibili conseguenze prevedibili sulla base dell'esperienza di altre infezioni virali.

2. MATERIALE E METODI

I dettagli del protocollo di questa revisione sistematica sono stati registrati su PROSPERO e possono essere consultati su www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42020208725.

2.1. FONTI DEI DATI E RICERCHE

È stata effettuata una ricerca sistematica di articoli pubblicati e preprint nelle banche dati Embase, PubMed, Scopus, WHO, LitCovid, bioRxiv e medRxiv. I termini di ricerca miravano a trovare articoli sulle conseguenze di un'infezione da SARS-CoV-2 e includevano i termini “COVID-19”, “malattia da coronavirus

2019”, “SARS-CoV-2”, “sequelae” e “conseguenze”. I termini “*bambino*” e “*incinta*” sono serviti come qualificatore negativo. Le ricerche online sono state effettuate tra il 15 e il 17 settembre 2020. Le strategie di ricerca complete sono incluse nel Supplemento (Appendice 1).

2.2. GESTIONE DEI DATI

I riferimenti trovati attraverso la ricerca sistematica sono stati importati in Mendeley, uno strumento di gestione dei riferimenti. Dopo una prima eliminazione dei duplicati, un singolo file di riferimento è stato generato e caricato nello strumento online Covidence, un servizio non profit per lo screening e la facilitazione del processo di revisione sistematica [2]. La valutazione dell'inclusione o dell'esclusione di ogni riferimento è stata eseguita da due su otto revisori indipendenti (N.B., N.H., A.H., R.L., C.S., D.S., K.S., S.W.) secondo criteri predefiniti. Sono stati inclusi solo studi con dati originali e revisioni sistematiche o narrative pubblicate fino al 15 settembre 2020. Sono stati inclusi solo articoli in lingua inglese. Sono stati esclusi i riferimenti che includevano bambini (di età inferiore ai 18 anni) o solo anziani (di età pari o superiore ai 50 anni). L'obiettivo di questa revisione sistematica era quello di concentrarsi sui giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 50 anni in quanto costituiscono la maggior parte della popolazione attiva. La COVID-19 in questo gruppo è stata inizialmente considerata una malattia lieve. Nel frattempo, stanno emergendo prove di conseguenze persistenti anche in popolazioni giovani precedentemente sane. Altre revisioni sistematiche hanno esaminato le conseguenze della COVID-19 negli anziani, nei polimorbidi o in coloro che sono stati ricoverati con malattie gravi. In questi gruppi, è più difficile distinguere le conseguenze della COVID-19 da altre considerabili progressione della malattia. I bambini sono stati esclusi a causa della loro diversa anatomia e fisiologia e della loro apparentemente minore suscettibilità al virus SARS-CoV-2, il che rende difficile un confronto diretto con gli adulti. Inoltre, i soggetti dello studio dove-

vano avere un'infezione confermata da SARS-CoV-2. Sono stati inclusi entrambi i sessi e i partecipanti precedentemente sani, così come i partecipanti a rischio (come definiti dall'OMS [3]). Il periodo di studio doveva includere il follow-up dopo il recupero abituale e/o la dimissione dall'ospedale. Sono stati esclusi studi su animali, di laboratorio o in vitro. Qualsiasi discrepanza è stata risolta da un terzo revisore. Lo screening del testo completo è stato eseguito da due revisori indipendenti (K.S. e S. W. o N.B. e S. W.). I conflitti nello screening del testo completo sono stati risolti tramite discussione. Gli studi inclusi sono stati attentamente vagliati alla ricerca di altri riferimenti contenenti dati originali che rispondessero ai criteri di inclusione e che fossero stati tralasciati dalla ricerca sistematica.

Tutti gli studi inclusi alla fine sono stati riassunti in tabelle secondo il sistema degli organi. È stata eseguita una valutazione di bias di tutti gli studi di coorte e trasversali da due revisori indipendenti (R.L. e S.W.) utilizzando una versione modificata della Newcastle-Ottawa Scale (mNOS) per valutare la qualità degli studi non randomizzati [4], come presentato nel supplemento. Le discrepanze sono state risolte tramite discussione. Inoltre, per ogni studio è stata effettuata un'analisi del livello di evidenza secondo la rete JAMA (modificata dall'*Oxford Centre for Evidence-based Medicine*) [5].

3. RISULTATI

Sono stati recuperati 5229 riferimenti durante la ricerca e importati in Mendeley, dove sono stati rimossi 2478 duplicati. Covidence ha riconosciuto altri 30 duplicati, lasciando 2721 riferimenti per lo screening del titolo e dell'abstract. 2540 riferimenti sono stati considerati irrilevanti durante lo screening del titolo e dell'abstract. Dei 181 riferimenti rimanenti, 18 riferimenti contenenti dati originali sono stati infine inclusi durante la revisione del testo completo. Inoltre, c'erano 13 studi identificati attraverso lo screening dei riferimenti inclusi e attraverso altre

fonti. La Fig. 1 mostra il diagramma di flusso PRISMA [6]. Gli studi inclusi comprendevano 11 studi di coorte prospettici e 11 retrospettivi, 4 studi trasversali e 5 case report.

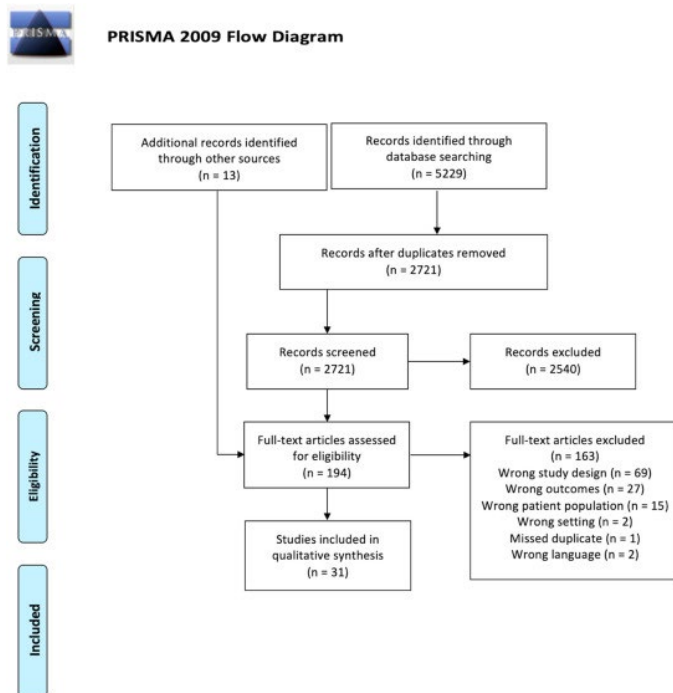


Fig. 1. Diagramma di flusso PRISMA. Scarica l'immagine ad alta risoluzione (401KB) Download: Scarica l'immagine a grandezza naturale

Tutti i riferimenti inclusi in questa revisione sono stati riassunti nella tabella 1, comprese le valutazioni della qualità dello studio dalla scala Newcastle-Ottawa modificata. I punteggi sono stati classificati come insoddisfacenti (0-3 punti), soddisfacenti (4-5 punti), buoni (6-7 punti) e molto buoni (8-9 punti). Un totale di quattro studi è stato assegnato a “molto buono”, mentre cinque studi hanno ricevuto un punteggio “buono”. La maggioranza di 12 studi è stata giudicata “soddisfacente”. Cinque studi hanno ricevuto solo tre punti e quindi sono stati valutati come

“insoddisfacenti”. Poiché la scala Newcastle-Ottawa modificata non è adatta a valutare i report di casi, i restanti cinque report di casi sono stati valutati solo in base al livello di evidenza come definito dalla rete JAMA [5]. La valutazione dettagliata di ogni studio può essere trovata nella eTable 1 nel supplemento.

Tabella 1. Riassunto dei riferimenti che riportano conseguenze a lungo termine di COVID-19.

Autore, Anno
Salute generale
Halpin et al., 2020 [7]
Weerahandi et al., 2020 [8]
Townsend et al., 2020 [9]
Arnold et al., 2020 [10]
Carfi et al., 2020 [11]
Tenforde et al., 2020 [12]
Mohamed Hussein et al., 2020 [13]
Sistema respiratorio
Cramer et al., 2020 [14]
Frija-Masson et al., 2020 [15]
Zhao et al., 2020 [16]
Wei et al., 2020 [17]
Yu et al., 2020 [18]
Patelli et al., 2020 [19]
Tu et al., 2020 [20]
Hollingshead et al., 2020 [21]
Liu et al., 2020 [22]
Sahanic et al., 2020 [23]
Huang et al., 2020 [24]
Sistema cardiovascolare ed ematologico
Eiros et al., 2020 [25]
Puntmann et al., 2020 [26]
Rajpal et al., 2020 [27]
Chen et al., 2020 [28]
Sistema neurologico e salute mentale

Lu et al., 2020 [29]
Morjaria et al., 2020 [30]
Taquet et al., 2020 [31]
Mazza et al., 2020 [32]
Sistema Otorinolaringoiatrico
Chary et al., 2020 [33]
Kosugi et al., 2020 [34]
Lechien et al., 2020 [35]
Sistema endocrino
Ruggeri et al., 2020 [36]
Brancatella et al., 2020 [37]

Sono state elencate solo le informazioni e le sottopopolazioni rilevanti per questa revisione.

3.1. SALUTE GENERALE

Due studi di coorte prospettici e due retrospettivi e tre studi trasversali sono stati raggruppati sotto il termine “salute generale” [[7], [8], [9], [10], [11], [12], [13]].

Gli intervalli di follow-up sono durati tra 14 giorni e 12 settimane. Cinque di questi sei studi hanno riportato una fatica persistente nel 39-72% dei partecipanti allo studio [7],[9], [10], [11], [12]]. L'affanno o la mancanza di fiato sono stati riportati da quattro su sei, dal 39 al 74% [7,8,10,11]. In cinque studi, è stata osservata una riduzione della qualità della vita o dello stato di salute generale [[7],[8],[10],[11],[12]]. In uno studio, il 31% dei partecipanti precedentemente occupati non è tornato al lavoro a circa 72 giorni dopo la dimissione [9]. Un altro studio ha riportato restrizioni funzionali (ad esempio cambiamenti nello stile di vita, nelle attività sportive e sociali) nell'80% dei partecipanti, anche se il 63% è stato considerato trascurabile [13].

3.2. SISTEMA RESPIRATORIO

C'erano due studi di coorte prospettici e otto retrospettivi e un report di caso contenente informazioni sul sistema respiratorio [[14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24]].

Otto degli 11 studi hanno utilizzato la **tomografia computerizzata** [[16], [17], [18], [19],[21], [22], [23], [24]]. Sei su 11 hanno eseguito un **test di funzionalità polmonare** [[14], [15], [16],[20],[23],[24]]. Gli intervalli di follow-up variavano da nove giorni a tre mesi dopo la dimissione dall'ospedale. Sono stati riscontrati nel 39-83% dei partecipanti allo studio dei risultati anomali della TAC. Cinque studi hanno parlato di fibrosi polmonare nel referto radiologico [17,18,20,22,24], mentre il volume polmonare ipoperfuso è stato trovato in uno studio [19]. La funzione polmonare compromessa è stata osservata nel 19-75% della popolazione dello studio [[14], [15], [16],[20],[23],[24]].

3.3. SISTEMA CARDIOVASCOLARE ED EMATOLOGICO

I riferimenti classificati nella categoria cardiovascolare ed ematologica includevano due studi di coorte prospettici, uno studio trasversale e un report di caso [[25], [26], [27], [28]].

Il tempo per l'esame di follow-up variava da 11 giorni dopo la quarantena a circa tre mesi dopo la diagnosi. Tre studi hanno eseguito una **risonanza magnetica cardiaca** e hanno osservato prove di peri-, mioperi- e **miocardite** nel 3-26% dei partecipanti [[25], [26], [27]]. Uno studio ha mostrato un'alterazione della conta delle cellule immunitarie 9-11 settimane dopo la comparsa dei sintomi [25], mentre un report di caso ha descritto una trombocitopenia isolata in un paziente circa un mese dopo la comparsa dei sintomi [28].

3.4. SISTEMA NEUROLOGICO E SALUTE MENTALE

Due studi, uno studio di coorte prospettico e un report di caso, hanno descritto **complicazioni neurologiche** [29,30] mentre uno studio di coorte prospettico e uno retrospettivo hanno esaminato le **conseguenze psichiatriche** [31,32]. In uno studio, una risonanza magnetica di follow-up dopo tre mesi ha mostrato interruzioni dell'integrità microstrutturale e funzionale del cervello e il 55% dei partecipanti ha lamentato **sintomi neurologici** persistenti [29]. Un report di caso ha mostrato una debolezza

persistente degli arti inferiori un mese dopo l'inizio dei sintomi [30]. Un'aumentata incidenza del 5,8% di nuove diagnosi di malattie psichiatriche 14-90 giorni dopo la diagnosi di infezione da COVID-19 è stata mostrata in un ampio studio di coorte rispetto a un gruppo di controllo in cui il 2,5-3,4% dei partecipanti ha ricevuto una nuova [diagnosi psichiatrica](#) [31]. L'altro riferimento ha descritto una prevalenza di almeno una dimensione psicopatologica circa un mese dopo la dimissione o dopo la valutazione al dipartimento di emergenza nel 56% dei partecipanti allo studio [32].

3.5. SISTEMA OTORINOLARINGOIATRICO

Un totale di tre studi di coorte prospettici ha esaminato la disfunzione olfattiva e gustativa dopo la COVID-19 [[33], [34], [35]]. Gli intervalli di follow-up variavano da 12 a 39 giorni dopo la comparsa dei sintomi. C'è stata una mancanza di recupero della [funzione gustativa e/o olfattiva](#) nel 3-13,9% dei partecipanti allo studio. Un recupero incompleto è stato osservato nel 33,6-36% dei partecipanti al follow-up.

3.6. SISTEMA ENDOCRINOLOGICO

Ci sono stati due casi che descrivono una [tiroidite subacuta](#) (SAT) 15 giorni e sei settimane dopo l'inizio dei sintomi, rispettivamente [36,37]. In entrambi i casi c'è stata una risoluzione clinica e di laboratorio della SAT entro due settimane di terapia adeguata.

4. DISCUSSIONE

C'è un corpo di conoscenze in continua espansione riguardo agli effetti acuti di un'infezione da SARS-CoV-2 su diversi organi. Finora si sa che la SARS-CoV-2 può infettare i polmoni, il cuore, il fegato e i tessuti renali, la [mucosa gastrointestinale](#), l'[endotelio vascolare](#), i macrofagi, i linfociti T e i neuroni [38]. Oltre al danno diretto attraverso l'infezione virale, in alcuni pazienti

l'infezione porta a un massiccio rilascio di citochine, una [tempesta di citochine](#), che indirettamente provoca un danno esteso ai tessuti [39]. Di conseguenza, in ogni organo colpito, direttamente o indirettamente, c'è la possibilità di un danno persistente con [conseguenze](#) specifiche.

In questa revisione sistematica forniamo una valutazione dei dati riguardanti le conseguenze intermedie e a lungo termine della COVID-19 pubblicati fino ad oggi. Questo documento si concentra sulle conseguenze in individui precedentemente sani. Poiché la COVID-19 è una malattia relativamente nuova, il tempo di follow-up negli studi identificati nella nostra ricerca sistematica non supera le 12 settimane. Attualmente non è possibile prevedere l'impatto a lungo termine di diversi mesi o anni. È ipotizzabile che molti risultati visti nel quadro più a breve termine di due a sei settimane siano di natura transitoria. L'OMS propone un tempo di recupero fino a due settimane per le malattie lievi e fino a sei settimane per quelle gravi [40].

La nostra revisione, tuttavia, mostra che una percentuale significativa di adulti precedentemente sani di età compresa tra i 18 e i 50 anni è affetta da conseguenze della COVID-19 per periodi più lunghi. Poiché essi costituiscono la maggioranza della popolazione attiva, ci saranno conseguenze e oneri a lungo termine non solo per il sistema sanitario ma anche per l'economia.

4.1. SALUTE GENERALE

Per quanto riguarda la salute generale, sembra esserci una crescente evidenza che un numero considerevole di convalescenti di COVID-19 soffrirà di stanchezza anche settimane dopo che l'infezione acuta è diminuita. È stata precedentemente osservata in diverse infezioni virali la fatica post-infettiva mesi e persino anni dopo la guarigione. Ci sono prove di stanchezza cronica come conseguenza a lungo termine, specialmente in persone di età inferiore ai 30 anni, dopo epidemie di virus dell'influenza A(H1N1), SARS-CoV, [Ebolavirus](#) e [West Nile virus](#). In alcuni di questi casi, i criteri diagnostici per la [sindrome da fatica cronica](#)

erano soddisfatti. La causa sottostante potrebbe essere una cattiva comunicazione nelle vie di risposta infiammatoria, in particolare le reti di citochine [41]. È stato ipotizzato che un'infezione da COVID-19 potrebbe portare a una maggiore predisposizione per diversi tipi di cancro. Hays et al. hanno proposto un aumento della tumorigenesi attraverso l'attivazione delle vie MAPK e JAK-STAT in seguito a un'infezione da COVID-19 e l'indebolimento del sistema immunitario in seguito a una tempesta di citochine [39].

4.2. SISTEMA RESPIRATORIO

Come visto nella sezione dei risultati, anomalie nella funzione polmonare sono state osservate nell'esame della funzione polmonare (ad esempio come diminuzione della capacità aerobica o riduzione della capacità di diffusione) così come radiologicamente. Anche se la maggioranza dei pazienti ha recuperato completamente o era in fase di risoluzione radiologica e/o clinica, non sarebbe sorprendente se il danno polmonare sotto forma di fibrosi polmonare residua persistesse a lungo termine. Questa sarebbe anche una spiegazione plausibile del perché alcuni pazienti hanno avuto mancanza di respiro anche fino a 12 settimane dopo il ricovero in ospedale [10]. Ancora, ci sono prove dalla pandemia di SARS e MERS che alcuni pazienti hanno sperimentato danni polmonari fino a 15 anni dopo [42].

4.3. SISTEMA CARDIOVASCOLARE ED EMATOLOGICO

Secondo gli studi trovati in questa revisione, il danno cardiaco potrebbe essere una conseguenza significativa a lungo termine. **Miocardite**, perimiocardite e **pericardite** sono state diagnosticate fino a 11 settimane dopo la comparsa dei sintomi dell'infezione [25]. Rajpal et al. hanno dimostrato che le conseguenze cardiache erano anche pronunciate negli atleti più giovani [27]. Questo è particolarmente preoccupante perché la miocardite può portare alla **morte cardiaca improvvisa**. Anche con una funzione cardiaca apparentemente recuperata, ci potrebbe essere ancora

un rischio di [malattia coronarica](#), fibrillazione atriale o aritmie ventricolari come conseguenza della [lesione miocardica](#) [43].

4.4. SISTEMA NEUROLOGICO E SALUTE MENTALE

Ad oggi, ci sono pochi dati originali sulle conseguenze neurologiche. Radiologicamente, sembrano esserci cambiamenti distinti nella microstruttura cerebrale, soprattutto in quelle aree legate alla memoria e alla perdita dell'olfatto, rispetto ai controlli sani [29]. Tuttavia, c'è molta speculazione sulle conseguenze neurologiche a lungo termine [38,[44], [45], [46]]. Diversi autori ipotizzano che il SARS-CoV-2 a lungo termine potrebbe innescare [malattie neurodegenerative](#) come la [sclerosi multipla](#), il [morbo di Parkinson](#) e la [narcolessia](#) in individui predisposti [[44], [45], [46]]. La comparsa di [anosmia](#) e [ageusia](#) in alcuni pazienti è stata persino associata a caratteristiche prodromiche del morbo di Parkinson [44].

Con oltre 44.000 soggetti di studio, Taquet et al. hanno eseguito lo studio più esteso in questa revisione in termini di numeri [31]. Hanno osservato un aumento significativo di nuove diagnosi di malattie psichiatriche come ansia, depressione, insonnia e [demenza](#) rispetto a un gruppo di controllo non influenzato. Allo stesso modo, Mazza et al. hanno trovato indicazioni di almeno una malattia psichiatrica (disturbo post-traumatico da stress, depressione, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, insonnia) nel 56% dei partecipanti allo studio circa 30 giorni dopo la dimissione. Coniugando questo con la nostra esperienza di SARS e MERS, dove la prevalenza di depressione, ansia e disturbo post-traumatico da stress era alta anche dopo 39 mesi, si dovrebbe prevedere un notevole impatto della COVID-19 sulla salute mentale [47].

4.5. SISTEMA OTORINOLARINGOIATRICO

Tutti e tre gli studi inclusi che indagano la disfunzione olfattiva e gustativa hanno trovato una mancanza di recupero o un recupero incompleto in una parte sostanziale dei partecipanti.

Tuttavia, hanno un periodo di follow-up piuttosto breve, da due a cinque settimane. Imam et al. ritengono che la disfunzione olfattiva legata alla COVID-19 segua un meccanismo simile alla disfunzione olfattiva post-virale vista con altre infezioni virali come il virus dell'influenza, il [rhinovirus](#), il [metapneumovirus](#) o il virus [della parainfluenza](#). Quindi queste conseguenze possono ridursi in periodi di tempo più lunghi [48].

4.6. SISTEMA ENDOCRINO E RIPRODUTTIVO

Per quanto riguarda il sistema endocrino, sono stati trovati solo due report di casi di cui entrambi hanno descritto un caso di [tiroidite subacuta](#) a seguito di un'infezione da COVID-19. Poiché ciò costituisce solo una scarsa evidenza, non è possibile fare una dichiarazione sulla portata delle sequele a lungo termine in questo apparato. Tuttavia, Mongioi et al. ipotizzano un ruolo del SARS-CoV-2 nel danno pancreatico e nel successivo sviluppo del diabete, nella disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e nell'[insufficienza surrenalica](#) e nella disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide con danno alla tiroide, come visto nell'infezione da SARS-CoV [49]. Poiché ACE2 è altamente espresso dal testicolo umano, un'infezione potrebbe portare a danni testicolari e all'[infertilità](#) maschile associata [49,50].

4.7. PUNTI DI FORZA E LIMITI

Questa è la prima revisione sistematica sulle conseguenze a lungo termine della COVID-19, per quanto ne sappiamo. I punti di forza della nostra revisione sistematica sono le ricerche attente e approfondite secondo le linee guida PRISMA e l'estrazione e l'interpretazione approfondita degli articoli selezionati. Un ulteriore punto di forza è la valutazione della qualità degli articoli utilizzando la scala Newcastle-Ottawa modificata e la piramide delle prove. Una limitazione del nostro lavoro, comune a tutte le ricerche sulle conseguenze della COVID-19, è il limitato lasso di tempo per valutare le conseguenze, poiché l'intervallo dall'inizio della pandemia di COVID-19 e questa revisione sistematica è di

soli sette mesi, il che non consente un tempo sufficiente perché si evolvano delle implicazioni a lungo termine. A causa del fatto che c'è un numero limitato di riferimenti per ora, non abbiamo studiato le differenze geografiche nel tipo di conseguenze della COVID-19.

5. CONCLUSIONI

Anche se le nostre conoscenze attuali suggeriscono che la maggior parte delle **conseguenze** di COVID-19 in giovani adulti precedentemente sani sono di natura transitoria, ci sono indicazioni di un impatto multiorgano. L'ampio carico globale di casi in tutto il mondo suggerisce che molto probabilmente ci troveremo di fronte a un'ondata continua di conseguenze di COVID-19. Si dovrebbe prestare molta attenzione ai danni residui nella funzione multiorgano, in particolare alla riduzione persistente della funzione polmonare e alla **cardite**, e alle conseguenze mentali e neurologiche, compresa la sindrome da fatica post-virale. Sugeriamo che ulteriori ricerche dovrebbero includere **test di funzionalità polmonare** e batterie di test sensibili per rilevare danni strutturali e funzionali di lunga durata al sistema cardiopolmonare e neurologico. I pazienti che soffrono di sindrome da fatica post-virale e di problemi di salute mentale potrebbero essere seguiti di routine con dei questionari per monitorare il decorso della malattia. In generale, le batterie di test di studio per monitorare le conseguenze dovrebbero essere attentamente progettate per rilevare le conseguenze più lievi a lungo termine.

13 – SINTOMI PSICOLOGICI NEI PAZIENTI COVID-19: APPROFONDIMENTI SULLA FISIOPATOLOGIA E SUI FATTORI DI RISCHIO DELLA LONG-COVID-19

Tratto e tradotto da

Thye AY-K, Law JW-F, Tan LTH, Pusparajah P, Ser H-L,
Thurai Rajasingam S, Letchumanan V, Lee L-H. Psychological Symptoms in
COVID-19 Patients: Insights into Pathophysiology and Risk Factors of
Long COVID-19. *Biologia*. 2022; 11(1):61.

<https://doi.org/10.3390/biology11010061>



Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

I coronavirus – virus RNA a singolo filamento – hanno causato diverse epidemie negli ultimi anni, la più notevole delle quali è stata la recente pandemia COVID-19, causata dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2). Anche la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) sono state causate da coronavirus [1]. Il SARS-CoV-2 si è diffuso rapidamente e ampiamente in tutto il mondo in pochi mesi [2]. Secondo i dati del *John Hopkins Coronavirus Resource Center*, al 19 ottobre 2021 la pandemia globale di COVID-19 ha causato 4.912.316 morti e 241.513.188 casi confermati nel mondo [3]. Inizialmente la COVID-19 consisteva di quattro varianti tenute sotto osservazione (VOC [Variants of Concern]), che comprende le varianti Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2), e Gamma (P.1) [4];

tuttavia, recentemente, il 26 novembre 2021, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha designato la variante B.1.1.529 un VOC, denominato Omicron [5]. Questo nuovo VOC è stato segnalato per la prima volta all'OMS in Sudafrica il 24 novembre 2021 [6]. Omicron possiede diverse mutazioni che hanno un impatto sul suo comportamento. Nonostante l'aumento dei casi di COVID-19 associati alla variante Omicron nelle aree del Sud Africa, non è ancora certo se questa variante sia effettivamente più trasmissibile. In termini di gravità della malattia, anche se i dati preliminari hanno rilevato un aumento del tasso di ospedalizzazione in Sudafrica, è necessario più tempo per capire meglio se Omicron determina una malattia più grave rispetto alle altre varianti [5].

Anche se sono state spiegate la patogenesi, le caratteristiche cliniche, l'epidemiologia e le complicazioni dei pazienti in fase acuta COVID-19 [7,8], le conseguenze a lungo termine rimangono poco chiare [9]. Tuttavia, potrebbe essere possibile estrapolarle sulla base dell'esperienza della SARS e della MERS, date le somiglianze filogenetiche tra i coronavirus patogeni che causano queste infezioni [10]. Il SARS-CoV-2 ha una sovrapposizione del 79% di identità di sequenza genomica con il coronavirus 1 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-1), e del 50% con il coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV) [11,12]. Inoltre, sia il SARS-CoV-1 che il SARS-CoV-2 utilizzano l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2) come recettore della cellula ospite, ma il SARS-CoV-2 ha una maggiore affinità per l'ACE-2 [10]. Date le loro somiglianze, è possibile che l'attuale pandemia di COVID-19 possa avere un andamento simile a quello delle passate epidemie di SARS e MERS.

È noto che l'infezione da SARS-CoV-2 ha una classica manifestazione clinica da virus respiratorio, con più dell'80% dei pazienti che presentano un'infezione da lieve a grave e autolimitante [1]. Il sistema immunitario dell'ospite riconosce il virus e attiva la risposta immunitaria innata, l'immunità delle cellule T e B, e la risposta anticorpale neutralizzante antivirale nei pazienti COVID-19 [13]. Questo perché quando c'è un'infezione in-

tracellulare, il sistema immunitario innato indurrà attivamente l'autodistruzione cellulare, come la morte cellulare programmata [14,15,16,17], apoptosi [14,15], necroptosi [16], e piroptosi [17], per fermare l'infezione intracellulare. Il sistema immunitario innato può riutilizzare il nutrimento dalla degradazione di queste cellule distrutte e i microrganismi qui contenuti per ricostruire le cellule del tessuto.

In genere, il sistema immunitario innato rilascia una rapida risposta antivirale attraverso IFN I/III, citochine (IL-1, IL-18 e IL-6) e chemochine (CCL2 e CCL7) per inibire la replicazione del virus [18]. La cellula T citotossica CD8⁺ uccide la cellula infetta e rallenta l'infezione. Poi, le cellule T helper CD4⁺ stimolano le cellule B a produrre anticorpi (IgM e IgG) specifici per il virus. Una volta che l'infezione è finita, il numero di cellule T e B diminuirà ma rimarrà come memoria se l'ospite incontra nuovamente lo stesso virus. Nella maggior parte dei casi, le infezioni virali e batteriche si limitano quindi in autonomia [19,20]. Tuttavia, i casi gravi di malattie comuni sono causati da una reazione eccessiva della risposta immunitaria dell'ospite, che viene interrotta [21,22,23]. Come citato da Sir William Osler più di 100 anni fa, "Con l'eccezione di pochi casi, capita che il paziente muoia a causa della risposta del proprio corpo all'infezione piuttosto che da essa" [21]. Quindi, invece di preoccuparsi dell'infezione virale di SARS-CoV-2, gli individui dovrebbero prestare maggiore attenzione alle loro condizioni di salute preesistenti come l'obesità, il diabete e le sindromi metaboliche, che hanno un'alta connessione con l'interruzione del sistema immunitario.

Le conseguenze post-infettive dell'infezione virale spesso includono danni a molti organi diversi attraverso una varietà di meccanismi patologici, e il cervello è uno degli organi spesso presi di mira [24]. È stato dimostrato che il SARS-CoV-2 colpisce il sistema respiratorio e i sistemi nervoso, renale e cardiovascolare [25]. Insieme all'aumento dei casi di COVID-19, è aumentato anche il riconoscimento delle conseguenze dell'infezione sulla salute mentale [26,27,28]. Questo sarebbe coerente con le precedenti epidemie, tra cui la SARS e la MERS, che sono colle-

gate a implicazioni neuropsichiatriche a lungo termine [29,30], come si è visto in una meta-analisi che mostra che circa un terzo dei sopravvissuti alla SARS e alla MERS ha condizioni psicologiche come ansia, depressione e disturbo post-traumatico da stress (PTSD [*Post Traumatic Stress Disorder*]) che persistono 6 mesi dopo la dimissione dall'ospedale [31]. Durante la precedente epidemia di SARS, dei dati precedenti hanno dimostrato che il coronavirus potrebbe provocare disturbi mentali prolungati con ripercussioni neuropsichiatriche di lunga durata [32,33]. I sintomi psichiatrici riportati dai sopravvissuti alla SARS includono depressione, PTSD, disturbo ossessivo-compulsivo (OCD), e disturbo di panico al follow-up da 1 a 50 mesi [24,32,34]. Secondo recenti dati emergenti, l'infezione da COVID-19 è collegata a confusione, delirio, depressione, affaticamento, insonnia, PTSD, ansia e sintomi ossessivo-compulsivi, tutti rilevati durante i follow-up a breve termine dopo il recupero clinico o l'infezione virale acuta; la gravità dell'infiammazione sistemica durante l'infezione acuta che è proporzionale alla gravità dei sintomi psichiatrici dopo l'eliminazione del virus, che colpisce la qualità della vita dei sopravvissuti alla COVID-19 [35,36,37,38].

Ci proponiamo di discutere le possibili cause, la prevalenza e i fattori di rischio degli effetti psicologici associati a COVID-19, in particolare ansia, depressione e PTSD, che si verificano durante e dopo l'infezione. Attualmente, i dati sugli effetti psicologici associati a COVID-19 sono limitati, quindi utilizziamo anche i dati delle infezioni da SARS e MERS per prevedere speculativamente le implicazioni psicologiche di COVID-19. Discutiamo anche i possibili meccanismi di come la SARS-CoV-2 entra nel cervello e colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), portando a conseguenze psicologiche a lungo termine. Poi, passiamo in rassegna le prove delle conseguenze psicologiche della COVID-19. Questo è fondamentale, date le potenziali implicazioni per la salute pubblica, poiché il numero di individui psicologicamente colpiti aumenterà quasi certamente con l'aumento delle infezioni da COVID-19. Anche se la frazione di individui infetti colpiti psicologicamente è bassa, considerando l'impatto della

pandemia, questo potrebbe ancora avere implicazioni significative. Una corretta comprensione delle conseguenze psicologiche legate alla COVID-19 consentirà di fornire tempestivamente a questi sopravvissuti dei piani di cura per la salute mentale e la riabilitazione psicologica, che siano adeguati ed efficienti nel migliorare il funzionamento individuale. Infine, discuteremo i probiotici come trattamento aggiuntivo.

2. METODOLOGIA DELLA RICERCA

L'attuale revisione narrativa ha cercato gli impatti della COVID-19 sugli aspetti psicologici nei pazienti con COVID-19 utilizzando la dichiarazione "*preferred reporting items for systematic review and meta-analysis*" (PRISMA [Item che sarebbe preferibile riportare per una revisione sistematica o meta-analisi]) (Figura 1). La ricerca della letteratura è stata effettuata su tre database, PubMed, Web of Science, e Ovid Medline, utilizzando le seguenti parole chiave per cercare articoli rilevanti: "COVID-19" O "COVID lunga" E "depressione" O "psicologico" O "ansia" O "cognitivo" O "neuropsichiatrico" O "stress" O "salute mentale". È stato utilizzato Google Scholar per cercare ulteriore letteratura non trovata nei database di cui sopra. Abbiamo incluso tutti gli articoli relativi alle conseguenze psicologiche tra i pazienti con infezione da COVID-19 confermata. In questa ricerca sono stati inclusi anche articoli in inglese. Per garantire l'affidabilità di questa revisione narrativa, due autori hanno vagliato indipendentemente i titoli e gli abstract prodotti dalla ricerca rispetto ai criteri di inclusione. Il contenuto del testo completo degli articoli inclusi è stato rivisto dagli autori per determinare la loro rilevanza, mentre qualsiasi disaccordo è stato risolto attraverso discussioni. Come risultato delle revisioni, 73 studi che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati inclusi in questa revisione narrativa.

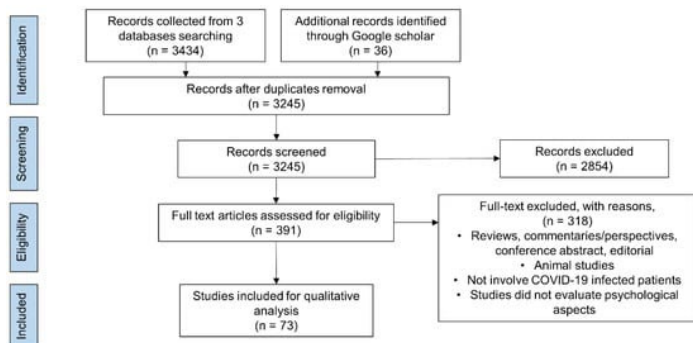


Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA del processo di ricerca e selezione degli studi.

3. CAUSA, PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO DEGLI EFFETTI PSICOLOGICI ASSOCIATI ALLA COVID-19

Si sa poco sulla causa, la prevalenza e i fattori di rischio degli effetti psicologici prolungati della COVID-19. Sebbene la letteratura sui sintomi psicologici in seguito all'infezione da COVID-19 sia in crescita, i risultati disponibili provengono per lo più da studi basati su indagini o sono auto-riferiti dai pazienti, e quindi devono essere interpretati con cautela. Nel complesso, tuttavia, i dati suggeriscono che il problema è significativo e forniscono indicazioni su alcune possibili ragioni per cui la COVID-19 può avere effetti psicologici. Le manifestazioni psicologiche potrebbero essere legate a quegli individui infettati dal virus che sono preoccupati per lo stigma [39], l'esito della malattia [26], i ricordi traumatici della malattia grave o l'amnesia [40], le reazioni psicologiche dopo aver contratto il COVID-19, e gli interventi medici associati [1]. Tuttavia, alcune esperienze della pandemia potrebbero influenzare sia gli individui infetti che quelli non infetti, ad esempio isolamento sociale [41], ansia [42], difficoltà finanziarie e disoccupazione [43], e stress sia nei lavoratori essenziali che negli operatori sanitari [44]. I disturbi psichiatrici legati alla COVID-19 sono probabilmente multifattoriali a causa di una com-

binazione di fattori ambientali, psicosociali e biologici derivanti da questa pandemia globale [45].

I pazienti che si sono ripresi dalle infezioni di SARS e MERS hanno mostrato un'alta prevalenza di ansia, depressione e PTSD [29]. In una meta-analisi, Rogers et al. hanno trovato che il 27-41% dei casi ha riportato sintomi neuropsichiatrici durante le infezioni acute di SARS e MERS, tra cui ansia, umore depresso, confusione, insonnia, e anche una minoranza con psicosi e mania indotta da steroidi [1,29]. Sono stati riscontrati degli effetti neuropsichiatrici a lungo termine anche in >15% dei sopravvissuti alla SARS e alla MERS, tra cui labilità emotiva, ricordi traumatici, affaticamento, disturbi del sonno e disturbi della memoria [29]. In un altro studio, in cui il 42,5% dei sopravvissuti alla SARS ha sperimentato ≥ 1 malattia psichiatrica attiva, il 54,5% è risultato essere affetto da PTSD, mentre il 39% aveva la depressione, il 36,4% un disturbo del dolore, il 32,5% un disturbo di panico e il 15,6% un OCD, il che è un enorme aumento rispetto alla prevalenza del 3,3% pre-infezione di qualsiasi diagnosi psichiatrica [32]. Date le somiglianze tra SARS e SARS-CoV-2 e MERS, sembra giusto ipotizzare che le infezioni da COVID-19 potrebbero seguire una tendenza simile.

Per quanto riguarda la COVID-19, la prevalenza di problemi di salute mentale nella popolazione e negli operatori sanitari variava dal 20-36% [46]. In uno studio condotto a Wuhan, i pazienti COVID-19 hanno infatti dimostrato una maggiore prevalenza di ansia (38,5%) e depressione (35,9%) [47]. La prevalenza di ansia post-infezione varia dal 6,5 al 63% [48]. Uno studio ha mostrato che a 2-4 mesi dopo l'ospedalizzazione, i sopravvissuti alla COVID-19 hanno mostrato un tasso di ansia tra il 14 e il 47,8% [49,50,51]. D'altra parte, negli studi che hanno coinvolto sia i pazienti ospedalizzati che quelli non ospedalizzati, il tasso di prevalenza della depressione varia tra il 12 e il 48% [52,53]. In termini di PTSD, a 1-3 mesi post-COVID-19, il suo tasso di prevalenza varia dal 12,1 al 46,9% [48]. Inoltre, ci sono risultati di un tasso di prevalenza del 10% 6 settimane dopo la dimissione [54], un tasso del 36,4% 2 mesi dopo il ricovero [55], e

a 3-4 mesi dall'ospedalizzazione il 5,9% dei sopravvissuti aveva sintomi compatibili con il PTSD grave; l'11,3% aveva sintomi moderati e il 25,6% aveva sintomi lievi [56]. C'è una vasta gamma nella prevalenza di vari sintomi di salute mentale tra gli studi. Ciò potrebbe essere dovuto a variazioni nei metodi di valutazione e gli strumenti utilizzati per misurare questi risultati, diversi campioni o differenze tra i Paesi nelle implicazioni delle credenze spirituali o culturali per gestire le conseguenze psicologiche della malattia da coronavirus, e i diversi tempi di follow-up [45,57,58]. Pertanto, questi risultati non dovrebbero essere generalizzati, e sono necessari più studi, come studi osservazionali e studi di coorte prospettici.

Sembra che ci siano leggere variazioni nel profilo dei fattori di rischio per le diverse manifestazioni psichiatriche associate alla COVID-19. I fattori di rischio associati all'ansia includono l'essere donna [59], la gravità della malattia [9,60], le comorbilità mediche [61], avere parenti stretti con COVID-19 [62], la discriminazione percepita, il maggior numero di sintomi dopo la dimissione, vivere con bambini, la morte di un membro della famiglia per COVID-19 [47,60], diminuzione della qualità della vita e dispnea persistente [50], ridotto senso dell'olfatto [63], storia di malattia psichiatrica, stigma dell'infezione da COVID-19 [64,65], scarso sostegno sociale, uso di tabacco negli ultimi tre mesi [66], ed essere di età più giovane [67], mentre i fattori di rischio per la depressione sono l'essere di sesso femminile [9,35,47,68], avere una storia di malattia psichiatrica, lo stigma dell'infezione da COVID-19 [65], scarso supporto sociale [66], discriminazione percepita, vivere con i bambini, avere membri della famiglia infetti, fumare, livello di istruzione superiore, maggior numero totale di sintomi [47,63], risposta immunitaria al basale [69], gravità della malattia [9,63], riduzione dell'olfatto ed età avanzata [63]. Gli studi hanno trovato che a 2-3 mesi dopo la dimissione ospedaliera, il tasso di depressione moderata-grave sperimentata era tra il 10-42% [35,49,50,51,55,62,63,64,70]. Questo gruppo di pazienti con depressione più grave aveva un più alto stigma percepito legato alla COVID-19 [63,71], erano

in quarantena dopo l'ospedalizzazione [62], e avevano una storia di manifestazioni psichiatriche [35,64]. Infine, i fattori di rischio per il PTSD includono la storia di malattia psichiatrica, lo stigma dell'infezione da COVID-19, la durata totale dell'isolamento [65], l'affaticamento, il disagio toracico e la tosse che insorgono a causa del COVID-19, la discriminazione percepita, la gravità della malattia, la convivenza con i propri figli e la morte di un membro della famiglia [63]. Uno studio israeliano ha scoperto che il sentirsi socialmente isolati ha predetto la presenza di PTSD un mese dopo l'ospedalizzazione [72]. È interessante notare che uno studio in Cina ha scoperto che l'esposizione al trauma, i rapporti negativi dei media e il minore supporto sociale percepito erano fattori di rischio per tutti e tre: ansia, depressione e PTSD [73]. Tuttavia, sembra esserci una certa variazione nei risultati dei fattori di rischio nei diversi gruppi di studio di diversi Paesi (Cina, Italia, Bangladesh, Svizzera, Stati Uniti, Spagna e Corea).

Alcuni fattori di rischio sembravano coerenti in una gamma di complicazioni neuropsichiatriche. Gli studi hanno scoperto che le femmine con una storia di diagnosi psichiatrica [2,59,74,75,76], e chi presentava sintomi psicopatologici un mese dopo la dimissione hanno sofferto di più in tutti i domini psicopatologici [2]. Nel complesso, il genere femminile tende ad essere un fattore di rischio ricorrente per vari disturbi psicologici, con diversi studi che mostrano che le femmine post-COVID-19 hanno una probabilità 2,2-2,5 volte maggiore di sviluppare una morbilità psichiatrica [37,48,77,78,79]. Questo risultato è coerente con gli studi sulla SARS, dove le donne sopravvissute alla SARS erano anche a più alto rischio di depressione, ansia e livelli di stress [80]. Infatti, un altro studio ha addirittura trovato che le donne erano più rappresentate tra i pazienti con un disturbo mentale morti di COVID-19 [81]. Tuttavia, uno studio cinese non ha trovato alcuna differenza significativa nei sintomi di ansia o depressione tra maschi e femmine [82]. Anche se la storia di disturbo psichiatrico sembra essere associata ad una maggiore gravità dei sintomi psichiatrici post-COVID-19 [35,37], anche chi non aveva alcuna storia di morbilità mentale (74%) ha ripor-

tato sintomi di depressione e ansia post-COVID-19 [77]. Questo risultato è coerente con due meta-analisi di sopravvissuti alle precedenti epidemie di SARS e MERS [29,31], dove un terzo dei pazienti riportano ≥ 1 disturbo psicologico (ansia, depressione, PTSD) >6 mesi dopo la dimissione [31]. D'altra parte, l'età come fattore di rischio ha avuto risultati incoerenti. Un'analisi multivariabile dalla Cina ha mostrato che le femmine e quelle con una scala di gravità di 5-6 erano associate a un rischio maggiore di depressione o ansia, ma l'età non aveva alcuna associazione significativa con la depressione e l'ansia [9]. Anche se altri tre studi hanno dimostrato con dati coerenti che non è stata trovata nessuna associazione tra età e sintomi psicologici [24,48,51,78], almeno altri quattro studi hanno mostrato una relazione inversa [35,37,48,51,77,83].

4. CONSEGUENZE PSICHIATRICHE DELLA COVID-19

Le conseguenze neuropsichiatriche possono verificarsi a causa della malattia o del danno cerebrale dovuto all'infezione diretta del SNC o agli effetti indiretti sul SNC attraverso una risposta immunitaria o una terapia medica [29]. La COVID-19 potrebbe avere un impatto negativo sulla cognizione e sulla qualità della vita dei sopravvissuti [84]. Diversi mesi dopo l'infezione iniziale da COVID-19, gli individui continuano a sperimentare una serie di sintomi psichiatrici [85]. Le indagini hanno riportato che le manifestazioni psichiatriche acute della COVID-19 sono un aumento della depressione, dell'ansia e dello stress [42]. La manifestazione psichiatrica a lungo termine della COVID-19 non è ancora nota, ma i suoi effetti prolungati potrebbero essere ipotizzati sulla base delle prove della SARS e della MERS, così come la comprensione degli effetti della COVID-19 sul sistema nervoso centrale (CNS [*Central Nervous System*]) [1]. Alcuni sopravvissuti alla SARS hanno mostrato problemi mentali persistenti ad un follow-up di 1 anno, anche se le loro condizioni fisiche erano migliorate [80,86]. Alcuni hanno continuato a sperimentare

conseguenze mentali che persistevano e rimanevano clinicamente significative fino a 4 anni di follow-up [32]. Pochi studi prospettici hanno dimostrato che i sintomi della COVID-19 lunga possono persistere 3 mesi [87], 5 mesi [88], 6 mesi [89,90], e anche fino a 12 mesi [91,92] dopo l'ospedalizzazione. Diversi studi hanno anche dimostrato la presenza di manifestazioni psichiatriche dopo l'infezione da COVID-19. Qui ci concentreremo su ansia, depressione e PTSD post-COVID-19. Secondo un'analisi, i sintomi prevalenti di PTSD nei pazienti post-COVID-19 sono difficoltà di concentrazione, problemi di sonno, sensazione di distanza dalle persone e pensieri intrusivi [63]. Infatti, i disturbi del sonno sono comuni nei pazienti critici fino a 1 anno dopo la dimissione dall'ospedale, con una prevalenza che varia tra il 10% e il 60% a intervalli di 6 mesi [93,94]. Tuttavia, data la mancanza di dati disponibili, questa associazione con l'attuale pandemia di COVID-19 può essere solo ipotizzata [94].

Oltre ai problemi generali di salute mentale [95,96], i tassi di ansia, depressione, sintomi di stress post-traumatico, difficoltà di sonno e tassi di affaticamento nei sopravvissuti alla COVID-19 sono aumentati [45]; ansia e PTSD che colpiscono più spesso coloro che sono stati ricoverati in terapia intensiva rispetto ad altri reparti [37,51,77,97]. In uno studio del Regno Unito, rispetto ai pazienti contemporanei con diagnosi di varie infezioni del tratto respiratorio, i pazienti che avevano recuperato da infezioni di COVID-19 hanno mostrato tassi più elevati di ansia e disturbi dell'umore a 6 mesi dalla diagnosi [98]. Uno studio cinese ha anche mostrato che una percentuale significativa di pazienti dimessi dopo 6 mesi aveva depressione/ansia (23%) e anomalie del sonno (26%) [9]. Questione preoccupante: i rapporti di ansia o depressione erano più alti a 12 mesi che a 6 mesi [99]. Inoltre, uno studio negli Stati Uniti che ha coinvolto 999 partecipanti, con un'età media di 45 anni, il 77% dei quali bianchi e il 49% maschi, ha riscontrato la presenza di COVID-19 lunga nel 25% dei partecipanti, i cui sintomi sono durati per mesi dopo la diagnosi e sono stati invalidanti, interferendo con le responsabilità domestiche o lavorative [100]. I sintomi più comuni riscontrati

erano ansia, stanchezza, mal di testa e annebbiamento cerebrale, coerentemente con altri studi [9,100,101,102,103]. Inoltre, Huang et al. hanno dimostrato che la depressione, l'ansia, le difficoltà del sonno, la fatica e la debolezza muscolare erano comuni 6 mesi dopo un'infezione da COVID-19 [9]. In accordo con Huang et al., uno studio di El Sayed et al. ha anche trovato un alto punteggio di fatica nei pazienti post-COVID-19 [104]. Inoltre, questo è coerente con uno studio di follow-up a lungo termine della SARS in cui il 33% dei sopravvissuti ha sperimentato declini significativi nella salute mentale 1 anno dopo l'infezione [86]. Gli alti tassi di PTSD visti nei pazienti COVID-19 possono avere una tendenza simile all'epidemia di SARS, dato che uno studio ha mostrato che il 25% dei sopravvissuti alla SARS ha sperimentato sintomi significativi di PTSD dopo 30 mesi [105]. Tuttavia, uno studio non ha mostrato differenze nei punteggi di depressione, ansia, sonno e fatica tra gli intervistati negativi e positivi alla COVID-19 [100].

Alcuni altri studi pubblicati includono uno studio prospettico di coorte a Milano con una dimensione del campione di 402, che ha trovato che a 1 mese post-COVID-19, il 55,7% dei partecipanti ha segnato ≥ 1 dimensione psicopatologica (depressione, ansia, PTSD, e OCD), il 36,8% in due, il 20,6% in tre, e il 10% in quattro [35]. Uno studio monocentrico in Spagna sui sopravvissuti alla COVID-19 ha mostrato che, su 179 pazienti, diversi avevano ansia, depressione e PTSD al 29,6%, 26,8% e 25,1%, due mesi dopo la COVID-19 [78]. Un altro studio di coorte a Milano ha mostrato che i sopravvissuti alla COVID-19 erano ancora clinicamente depressi 3 mesi dopo la dimissione, mentre altri sintomi che sono più associati a fattori di stress psicologico acuto, per esempio, ansia, insonnia e PTSD, si sono ridotti nel tempo [2]. Questo è in qualche modo coerente con una recente revisione sistematica e meta-analisi di studi di coorte longitudinali che confrontano la salute mentale prima e durante la pandemia di COVID-19 nel 2020. Gli studi hanno trovato che, rispetto al pre-pandemia, c'è stato un aumento complessivo dei sintomi di salute mentale da marzo-aprile 2020, che è sceso significativamen-

te nel tempo ed è diventato non significativo da maggio-luglio 2020 [106]. Tuttavia, un paziente su otto riporta ancora sintomi significativi di PTSD a un mese dalla dimissione [63].

Il coronavirus è un virus opportunista che può eludere la risposta immunitaria, diffondendosi anche in cellule diverse dalle cellule epiteliali del tratto respiratorio. Il potenziale neuro-invasivo di alcuni coronavirus può essere osservato nella SARS e nella MERS [107,108,109]. Sulla base delle epidemie passate, tra cui SARS, MERS, e le attuali segnalazioni di complicazioni neuropsichiatriche a seguito di COVID-19, molti sopravvissuti possono essere a rischio di una serie di conseguenze neuropsichiatriche [1]. Infatti, circa il 30-40% dei pazienti ha riportato ansia e depressione clinicamente significative a seguito di un'infezione da COVID-19, in modo simile ai pazienti con altre infezioni gravi da coronavirus [10,29,32,35,80,110]. Uno studio ha mostrato che il 41,3% dei pazienti in Iran e un terzo dei pazienti COVID-19 in Italia hanno sperimentato ansia e depressione dopo la dimissione [51,111]. Al contrario, un altro studio dalla Cina ha mostrato che, a 6 mesi dalla dimissione, il 23% dei pazienti ha sperimentato ansia o depressione [9]. I risultati dello studio cinese erano in qualche modo simili a quelli di uno studio coreano, dove sono state identificate conseguenze psicologiche a lungo termine che costituivano $\geq 20\%$ di tutte le conseguenze [112]. Inoltre, sulla base dei dati di 54 organizzazioni sanitarie negli Stati Uniti che hanno coinvolto un totale di 62.354 sopravvissuti alla COVID-19, l'incidenza della prima malattia psichiatrica tra 14 e 90 giorni dopo la diagnosi è del 18,1% [113]. Entro 90 giorni dalla diagnosi di COVID-19, la probabilità complessiva stimata di una diagnosi di una nuova malattia psichiatrica è del 5,8% in un insieme di 44.759 pazienti senza storia di malattia psichiatrica. Rispetto a coorti di controllo di pazienti con diagnosi di influenza e altre infezioni del tratto respiratorio, questi valori erano tutti molto più alti [10,113]. Inoltre, alcuni studi hanno mostrato che i pazienti stabilmente ricoverati in clinica con la COVID-19 hanno riportato tassi più elevati di PTSD (96,2%) [114], depressione (60,2%) e ansia (55,3%) rispetto ai controlli [115]. Al contrario,

un altro studio in Cina ha mostrato che i tassi di prevalenza di depressione, ansia e sintomi PTSD clinicamente significativi per i pazienti COVID-19 dimessi dall'ospedale sono 19%, 10,4% e 12,4% [63,116]. Anche se c'è un'enorme differenza tra gli studi, questi tassi di ansia e depressione sono molto più alti dei tassi trovati nella normale popolazione adulta generale in Cina [117]. Inoltre, uno studio etiope condotto in piena pandemia di COVID-19 ha anche trovato che, tra i pazienti medici cronici, il tasso di prevalenza di ansia (61,8%) e depressione (55,7%) era superiore al tasso di prevalenza di ansia (32%) e depressione (5,73%) prima della pandemia di COVID-19 [66].

5. FISIOPATOLOGIA DEGLI EFFETTI PSICOLOGICI DELLA COVID-19

Anche se il meccanismo fisiopatologico del SARS-CoV-2 sui diversi sistemi fisiologici non è stato completamente compreso [1] e le conseguenze prolungate o a lungo termine delle manifestazioni neuropsichiatriche post COVID-19 sono ancora sconosciute, possiamo ipotizzare i suoi meccanismi fisiopatologici e le sue implicazioni da ciò che è noto su altri sottotipi di coronavirus. I coronavirus colpiscono principalmente il tratto respiratorio superiore, ma sono stati trovati nel liquido cerebrospinale e nel cervello di individui infetti [118]. Il SARS-CoV-2 è stato rilevato tramite sequenziamento genico nel liquido cerebrospinale di pazienti con diagnosi di encefalite virale, confermando il suo potenziale neuroinvasivo [119]. Una serie di autopsie mostra anche che il SARS-CoV-2 può portare ad un'alterazione del parenchima cerebrale e dei vasi attraverso effetti sulle barriere sangue-cervello e sangue-fluido cerebrospinale che guidano l'infiammazione nelle cellule di sostegno, nei vasi cerebrali e nei neuroni [10,120,121]. Uno studio fornisce anche una caratterizzazione dettagliata dei correlati funzionali di neuroimaging dei sintomi e dei sottotipi lunghi di COVID-19, aiutando lo sviluppo e l'attuazione di trattamenti efficaci per queste malattie [122].

Il coronavirus può indurre indirettamente conseguenze psicopatologiche attraverso una risposta immunitaria o un'infezione virale diretta del sistema nervoso centrale (SNC) [24]. I meccanismi che contribuiscono alla neuropatologia del COVID-19 coinvolgono una combinazione variabile di infezione virale diretta, neuroinfiammazione, grave infiammazione sistemica, neurodegenerazione e trombosi microvascolare [10,123,124,125,126]. Diversi altri studi hanno anche ipotizzato che le infezioni virali potrebbero indurre un'infiammazione cronica e risposte immunitarie aberranti, con conseguenti sintomi neuropsichiatrici di lunga durata che coinvolgono sintomi affettivi, comportamentali e cognitivi su periodi fluttuanti post-infezione [29,30,32,127].

5.1. INGRESSO DELLA SARS-COV-2 NEL CERVELLO/CNS

I coronavirus possono danneggiare il sistema nervoso attraverso l'invasione diretta del SNC, in cui il virus può entrare attraverso la via della circolazione sanguigna, la via neuronale e legandosi ai recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2) [1,24]. I meccanismi di danno includono il danno da infezione diretta, il danno ipossico e il danno immunitario [1,24]. I recettori ACE2 sono espressi in vari organi, tra cui i polmoni, i reni, il cuore, le cellule endoteliali venose, i testicoli, i piccoli enterociti intestinali e persino il cervello [128,129]. Il coronavirus può diffondersi nel corpo attraverso il flusso sanguigno e attraverso i letti vascolari di vari organi attraverso la distruzione delle cellule endoteliali portatrici di ACE2 [130]. Le ipotesi usate per spiegare l'ingresso del SARS-CoV-2 nel SNC includono il trasporto retrogrado neuronale, la diffusione ematogena e il passaggio attraverso la cavità nasale attraverso la placca cribrosa che sostiene il bulbo olfattivo [119]. Wu et al. hanno suggerito che il virus SARS-CoV-2 entra direttamente nel cervello perché la sua proteina spike si lega ai recettori ACE-2 nei capillari, superando la barriera emato-encefalica (BBB [*Blood-Brain Barrier*]) [24]. Attraversando la BBB, ci sarà un aumento del legame ai recettori ACE-2 ad alta densità presenti sui neuro-

ni. Nei pazienti guariti dalla COVID-19, il SARS-CoV-2 può rimanere latente nei neuroni, con conseguente demielinizzazione e neurodegenerazione, causando un maggior rischio di effetti a lungo termine [131]. Sebbene la letteratura riveli alcune differenze tra il comportamento nel cervello del SARS-CoV-2 rispetto alla SARS e alla MERS, essi presentano sufficienti somiglianze, per cui sembra opportuno suggerire che le capacità neurotropiche dei coronavirus, che permettono di eludere la risposta del sistema immunitario dell'ospite e la capacità di rimanere latenti nei neuroni, siano probabilmente la causa principale delle conseguenze neuropsichiatriche a lungo e breve termine legate al SARS-CoV-2 [1,24].

5.2. IMPLICAZIONI DELLA SEGNALEZIONE IMMUNITARIA INFIAMMATORIA SUL DISTURBO NEUROPSICHIATRICO

I cambiamenti cognitivo-comportamentali hanno mostrato una correlazione con marcatori infiammatori elevati, che si correlano con un aumento del livello di attivazione immunitaria [132,133,134]. Questo ha implicazioni significative nelle infezioni COVID-19 dove le risposte infiammatorie sistemiche sono una parte fondamentale della fisiopatologia dell'infezione. Questo implica che anche senza infiltrazione virale diretta nel SNC, il coinvolgimento delle citochine periferiche nella risposta antivirale dell'ospite potrebbe causare risposte neuroinfiammatorie e/o compromettere l'integrità dell'interfaccia sangue-cervello, con conseguente tras migrazione delle cellule immunitarie periferiche nel SNC e l'interruzione della neurotrasmissione, inducendo eventualmente anche dei sintomi psichiatrici [135,136]. È noto che la disregolazione delle citochine (in particolare il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β)), il fattore di necrosi tumorale (TNF- α), l'interleuchina (IL)-1 β , l'interferone (IFN)- γ , IL-6 e IL-10) sono associati a disturbi psichiatrici [35,137,138,139,140,141,142], e sono elevati nei pazienti con COVID-19. Questo, quindi, suggerisce la possibilità di un legame tra le infezioni COVID-19 e la neuroinfiammazione, l'invasione

delle cellule immunitarie periferiche nel SNC, la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi (HPA [*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*]), la rottura della BBB, l'alterazione della neurotrasmissione, l'attivazione della microglia, lo stress ossidativo e l'attivazione dell'indoleamina 2,3 diossigenasi 1 (IDO), che rappresentano tutte le vie di collegamento tra il meccanismo psicopatologico e il sistema immunitario, possibilmente alla base dell'eziologia dei disturbi psichiatrici [135,141,143,144,145].

La produzione locale e sistemica di chemochine, citochine e altri mediatori infiammatori è indotta come risposta immunitaria ai coronavirus [146]. Il coronavirus si lega direttamente ai recettori ACE-2 nelle cellule epiteliali respiratorie, con il rischio di provocare una tempesta di citochine che causa un'inflammatione diffusa, con conseguente danno multiorgano ed encefalopatia immunomediata che presenta convulsioni e delirio [1,147]. Questa tempesta di citochine causa un aumento delle citochine T-helper (Th)-1, tra cui TNF- α , IL-1 β , CCL2, CXCL10, IL-6, e IFN- γ , e delle citochine Th-2, tra cui IL-10, IL-4, e antagonisti del recettore IL-1 nel siero dei pazienti COVID-19 [2,148]. È interessante notare che la sindrome da rilascio di citochine, o la risposta infiammatoria legata alle infezioni di COVID-19 [149,150,151,152], forse sinergizza con una risposta infiammatoria legata allo stress per prolungare e aumentare i sintomi post-virali [100].

In termini di depressione, l'associazione tra depressione e infiammazione è ben descritta e può spiegare alcuni elementi della morbilità psichiatrica [153]. Un possibile meccanismo per la psicopatologia depressiva potrebbe essere l'aumento dei setpoint infiammatori/immunitari con aumento dei biomarcatori circolanti dell'infiammazione che si vedono nei disturbi dell'umore senza alcun fattore scatenante [2,154,155,156]. Alcuni studi hanno dimostrato che la gravità della COVID-19 è associata a un aumento dei livelli di IL-6 [149,150,151,157,158], che sono stati collegati a cambiamenti nell'attività della corteccia cingolata subgenuale e alla depressione [159,160]. Inoltre, in diversi studi si sono rilevati alti livelli di citochine CCL2, IL-1 β , IL-10, IL6,

TNF- α , e il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β) in pazienti depressi, rispetto ai controlli sani [2,137,154,161,162,163]. Infine, cosa non meno importante, consideriamo l'indice immunitario-infiammatorio sistemico (SII), un marcatore oggettivo basato sulla conta periferica di linfociti, piastrine e neutrofili, il che fornisce un mezzo per esprimere l'equilibrio tra lo stato di risposta immunitaria e l'infiammazione sistemica dell'ospite, poiché queste cellule hanno ruoli in molte vie coinvolte nella risposta infiammatoria/immunitaria [164].

6. POSSIBILI OPZIONI TERAPEUTICHE

In presenza di sintomi neuropsichiatrici dopo una lunga COVID-19, i probiotici dovrebbero essere considerati un trattamento aggiuntivo. I probiotici sono uno dei potenziali trattamenti aggiuntivi per le conseguenze psichiatriche tra i sopravvissuti alla COVID-19, oltre all'uso convenzionale di farmaci psicotropi. Negli ultimi dieci anni, sono state condotte numerose ricerche e studi clinici per determinare gli effetti dei probiotici sulla salute mentale, e gli studi clinici hanno dimostrato la loro efficacia nel migliorare la malattia mentale [165]. Una revisione sistematica e una meta-analisi hanno dimostrato che la somministrazione di probiotici è stata associata a una minore depressione e ansia, rispetto al gruppo placebo alla fine del trattamento [166]. D'altra parte, uno studio clinico condotto da Allen et al. che ha coinvolto 22 volontari sani ha rivelato che 4 settimane di somministrazione di ceppi di *Bifidobacterium longum* 1714 (1×10^9 unità formanti colonie per stick) hanno migliorato la produzione di cortisolo e la memoria visuospatiale dipendente dall'ippocampo. Ha anche ridotto l'ansia soggettiva e lo stress quotidiano [167,168].

Attualmente ci sono ricerche che studiano l'applicazione dei probiotici per prevenire e trattare la COVID-19 [169]. Inoltre, uno studio ha anche ipotizzato che la relazione omeostatica tra ospite, microbioma e viroma potrebbe essere un fattore nel de-

terminare l'efficacia della successiva suscettibilità alle malattie, le risposte immunologiche e gli effetti psicopatologici a lungo termine delle malattie che colpiscono il SNC, compresa la COVID-19 [170]. I probiotici possono stimolare e modulare il sistema immunitario e ridurre l'infiammazione [171]. Agiscono sul sistema immunitario innato e adattativo per diminuire la gravità delle infezioni nel tratto respiratorio superiore e nel tratto gastrointestinale [172].

Come menzionato in precedenza, la disregolazione delle citochine è associata a un disturbo psichiatrico ed è elevata nei pazienti con COVID-19. Inoltre, una tempesta di citochine si verifica quando le citochine proinfiammatorie aumentano, probabilmente a causa della risposta delle cellule T-helper (Th1) nel tessuto polmonare [172,173]. Quindi, in questo contesto entrano in gioco i probiotici, che hanno proprietà antinfiammatorie, antipatogene e antimicrobiche e aiutano il ripristino e il mantenimento dell'omeostasi intestinale e dell'equilibrio microbico. Essi mediano i loro effetti antinfiammatori modulando le citochine pro-infiammatorie, regolando l'attività di IDO e ripristinando la funzione della barriera intestinale [165] (Figura 2). Una recente meta-analisi ha rivelato che l'intervento probiotico può ridurre significativamente l'espressione di IDO, un importante enzima che metabolizza il triptofano in cinurenina, nelle cellule immunitarie e nel plasma dei pazienti, come dimostrato da diversi studi clinici [174]. La kynurenina e i suoi metaboliti svolgono un ruolo importante nel mediare gli effetti infiammatori rilevanti per l'umore, l'ansia e i disturbi psicotici [175]. Detto questo, i probiotici possono modulare il percorso della kynurenina in cui l'attivazione di IDO in risposta a stimoli infiammatori può essere inibita, riducendo così la patologia del SNC indotta dall'infiammazione.

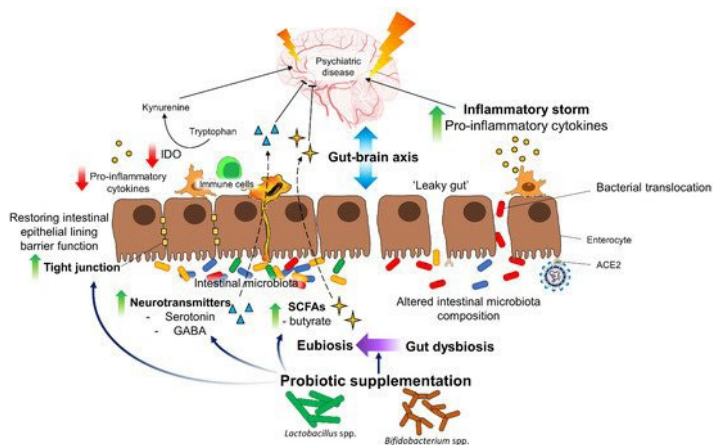


Figura 2. Meccanismi proposti dei probiotici nella gestione dei sintomi psichiatrici nei pazienti COVID-19.

I probiotici e i loro metaboliti, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA), possiedono un eccellente potenziale nel mantenere l'integrità della barriera intestinale regolando le giunzioni strette tra le cellule, limitando la traslocazione dei batteri intestinali attraverso la barriera intestinale e riducendo l'attivazione delle cellule immunitarie associate all'intestino. Quindi, l'integrazione di probiotici e SCFA potrebbe conferire protezione contro l'ingresso del SARS-CoV-2 e innescare grandi cambiamenti immunologici nell'intestino. Nel cervello, è stato anche dimostrato che gli SCFA riducono la neuroinfiammazione abbassando l'attivazione microgliale e, quindi, la secrezione di citochine pro-infiammatorie [176]. Inoltre, gli SCFA mantengono anche l'integrità della barriera emato-encefalica migliorando l'espressione delle proteine di giunzione stretta [177]. Oltre agli SCFA, anche i neurotrasmettitori come la serotonina e l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) sono metaboliti prodotti dal microbiota intestinale e dai probiotici. Questi neurotrasmettitori giocano un ruolo importante nell'orchestrare il normale funzionamento del cervello; gli squilibri in questi neurotrasmettitori innescano stress, ansia, depressione e disturbi cognitivi. Infatti, studi cli-

nici hanno dimostrato che gli interventi probiotici migliorano e alleviano l'ansia e lo stress, e migliorano lo stato mentale dei pazienti depressi [168,178,179].

Detto questo, per quanto riguarda la depressione, una recente ricerca ha scoperto che alcune classi di antidepressivi possono causare effetti avversi a causa delle loro proprietà antibatteriche e della disbiosi del microbiota intestinale [180]. Questo suggerisce che il mantenimento di un microbioma intestinale sano è benefico per gli individui sani, i pazienti COVID-19 e i sopravvissuti COVID-19 con conseguenze psichiatriche. I probiotici possono essere uno dei trattamenti aggiuntivi più sicuri per alleviare le conseguenze psichiatriche nei sopravvissuti post-COVID-19, poiché i probiotici appartengono ai generi microbici comunemente presenti nel tratto intestinale. Pertanto, rispetto ai farmaci psicotropi, i probiotici possono avere un minor rischio di dipendenza, allergie [167], e non hanno gli effetti collaterali dei farmaci psicotropi convenzionali. Inoltre riducono la stigmatizzazione [165], permettendo una migliore gestione dei sintomi psichiatrici e una migliore salute generale; in altre parole, si prendono due piccioni con una fava.

7. CONCLUSIONI

Anche se il carico neuropsichiatrico a lungo termine della COVID-19 non è noto, è probabile che sia significativo, poiché è stato dimostrato che le conseguenze sulla salute mentale della COVID-19 continuano anche dopo la dimissione dall'ospedale (Figura 3). Il SARS-CoV-2 causa una malattia fisica e ha un impatto psicologico duraturo, soprattutto per le persone colpite gravemente e ricoverate. La causa esatta di questi effetti psicologici è ancora da determinare, in quanto potrebbe essere l'azione diretta del coronavirus sul cervello e sul SNC, o gli effetti indiretti delle risposte infiammatorie sistemiche al virus, o un risultato di fattori di stress psicologico come l'essere infetti, lo stigma e l'esperienza della terapia intensiva. I fattori di rischio per le ma-

nifestazioni psichiatriche sono il sesso femminile e la storia di disturbi psichiatrici.

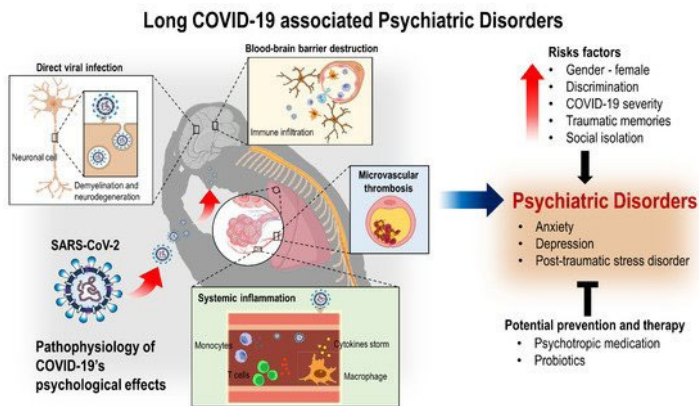


Figura 3. Illustrazione di disturbi psichiatrici a lungo termine associati alla COVID-19. È noto che la COVID-19 influisce psicologicamente sui pazienti, portando a disturbi psichiatrici quali ansia, depressione e disturbo post-traumatico da stress. Questi sintomi possono essere alleviati dai probiotici, forse uno dei trattamenti aggiuntivi più sicuri per alleviare le conseguenze psichiatriche nei sopravvissuti post COVID-19.

Oltre alle preoccupazioni sugli effetti diretti delle manifestazioni psichiatriche, è importante notare che il delirio e i sintomi legati allo stress (depressione, ansia, PTSD) sono stati associati alla possibilità aumentata di circa quattro volte di sviluppare disturbi neurocognitivi [78]. I sintomi persistenti della COVID-19 lunga sembrano influenzare la funzione cognitiva e fisica, la qualità della vita legata alla salute e la partecipazione alla società [181]. Per esempio, Botteman et al. hanno scoperto che la depressione dopo un episodio acuto di COVID-19 potrebbe essere legata a un aumento del rischio di alcuni sintomi fisici persistenti, tra cui il dolore e la dispnea [182]. Quindi, gli interventi precoci sono cruciali per combattere la crescente manifestazione psichiatrica della COVID-19 e per migliorare il funzionamento e la qualità della vita delle persone colpite, così come per ridurre le possibilità di sviluppare disturbi neurocognitivi in aggiunta alle manifestazioni psichiatriche già debilitanti. Gli strumenti

di screening standard dovrebbero essere implementati per identificare gli individui affetti da depressione, ansia e PTSD. Ci dovrebbero essere valutazioni neuropsicologiche per i pazienti post-COVID-19 [10]. Secondo Bonizzato et al., sembra esserci la necessità di un'adeguata valutazione delle variabili cognitive, comportamentali e psicologiche nei pazienti post-COVID-19 [183]. Questo è coerente con i risultati di Gouraud et al., che hanno trovato un legame robusto tra disturbi cognitivi e disagio psicologico [184], e Poletti et al., che hanno trovato che la depressione è il miglior predittore della performance cognitiva e del suo miglioramento [185]. Quindi, sono fondamentali ulteriori ricerche per completare il quadro del funzionamento psichiatrico a lungo termine del post-COVID-19. Inoltre, dovrebbe essere resa disponibile una stretta collaborazione interdisciplinare tra esperti sanitari e centri di riabilitazione specializzati nel gestire meglio le sindromi di post-COVID-19 [186]. Gli interventi per diminuire l'auto-stigma associato alla COVID-19 e il miglioramento della salute mentale dei pazienti potrebbero giocare un ruolo per migliorare la qualità della vita correlata alla salute dei pazienti [187]. Infine, piuttosto che utilizzare i soli farmaci psicotropi convenzionali, i probiotici potrebbero essere un trattamento aggiuntivo sicuro per alleviare le conseguenze psichiatriche nei sopravvissuti con post COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1 – PROBLEMI NELLA QUALITÀ DELLA VITA LEGATI ALLA SALUTE E AI SINTOMI NEI PAZIENTI CON COVID-19 ATTIVO O POST-COVID-19: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

- [1] Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., & Niu, P. (2020). A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa200101>
- [2] Bjordal, K., & Kaasa, S. (1992). Psychometric validation of the EORTC core quality of life questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncologica*, 31(3), 311–321. <https://doi.org/10.3109/0284186920910817>
- [3] Bjordal, K., de Graeff, A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van Pottelsberghe, C., Curran, D., Ahlner-Elmqvist, M., Maher, E. J., Meyza, J. W., Bredart, A., & Söderholm, A. L. (2000). A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *European Journal of Cancer*, 36(14), 1796–1807
- [4] Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., & Song, J. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia Wuhan China. *JAMA internal medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- [5] Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P., Boone, C. E., & DeConde, A. S. (2020). Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology*. <https://doi.org/10.1002/alar.22579>
- [6] Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., Inglesby, P., & Cockburn, J. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521->

- [7] Wang, W., Tang, J., & Wei, F. (2020). Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan China. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 441-447. <https://doi.org/10.1002/jmv.2568>
- [8] Lescure, F. X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P. H., Behillil, S., Gaymard, A., Bouscambert-Duchamp, M., Donati, F., Le Hingrat, Q., & Enouf, V. (2020). Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: A case series. *Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 697-706. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30200-](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30200-)
- [9] Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Yu T. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- [10] Dubey, S., Biswas, P., Ghosh, R., Chatterjee, S., Dubey, M. J., Chatterjee, S., Dubey, M. J., Chatterjee, S., Lahiri, D., & Lavie, C. J. (2020). Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(5), 779-788. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.035>
- [11] Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., Ho, C. S., & Ho, R. C. (2020). Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>
- [12] Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., MichaelZandi, S., Lewis, G., & Anthony David, S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, 7(7), 611-627. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30203-0)
- [13] Higgins, J. T., & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. www.handbook.cochrane.org. Accessed 27 May 2021
- [14] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*, 339, b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- [15] PROSPERO 2020 CRD42020185995 (2020). https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020185995. Accessed 27 May 2021

- [16] Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- [17] Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Synthese Library*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- [18] Weiss, D. S., & Marmar, C. R. (1997). The impact of event scale-revised. In J. P. W. T. M. Keane (Ed.), *Assessing psychological trauma and PTSD* (pp. 399–411). The Guilford Press.
- [19] Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., & Dequanter, D. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- [20] Adhikari, S. P., Meng, S., Wu, Y. J., Mao, Y. P., Ye, R. X., Wang, Q. Z., Sun, C., Sylvia, S., Rozelle, S., Raat, H., & Zhou, H. (2020). Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
- [21] Lim, J., Jeon, S., Shin, H. Y., Kim, M. J., Seong, Y. M., Lee, W. J., Choe, K.W., Kang, Y.M., Lee, B. and Park, S.J. (2020). Case of the index patient who caused tertiary transmission of covid-19 infection in Korea: The application of Lopinavir/Ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *Journal of Korean Medical Science*, 35(6), <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>.
- [22] Liu, Y., Cao, L., Li, X., Jia, Y., & Xia, H. (2020). Awareness of mental health problems in patients with coronavirus disease 19 (COVID-19): A lesson from an adult man attempting suicide. *Asian Journal of Psychiatry*, 51, 102106. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102106>
- [23] Daher, A., Balfanz, P., Cornelissen, C., Muller, A., Bergs, I., Marx, N., Müller-Wieland, D., Hartmann, B., Dreher, M., & Müller, T. (2020). Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respiratory Medicine*, 174, 106197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197> [Research Support, Non-U.S. Gov't].

- [24] Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2020). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>
- [25] Townsend, L., Dyer, A. H., Jones, K., Dunne, J., Mooney, A., Gaffney, F., O'Connor, L., Leavy, D., O'Brien, K., Dowds, J., & Sugrue, J. A. (2020). Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*, *15*(11), e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784> [Research Support, Non-U.S. Gov't].
- [26] Weerahandi, H., Hochman, K. A., Simon, E., Blaum, C., Chodosh, J., Duan, E., Garry, K., Kahan, T., Karmen-Tuohy, S. L., Karpel, H. C., & Mendoza, F. (2021). Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19. *Journal of General Internal Medicine*, *14*, 14. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06338-4>
- [27] Akter, F., Mannan, A., Mehedi, H. M. H., Rob, M. A., Ahmed, S., Salauddin, A., Hossain, M. S., & Hasan, M. M. (2020). Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, *14*(6), 2031-2038. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016>
- [28] Woo, M. S., Malsy, J., Pottgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., & Schulze-ZurWiesch, J. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, *2*(2), fcaa205. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>
- [29] Poncet-Megemont, L., Paris, P., Tronchere, A., Salazard, J. P., Pereira, B., Dallel, R., Aumeran, C., Beytout, J., Jacomet, C., Laurichesse, H., & Lesens, O. (2020). High prevalence of headaches during Covid-19 infection: A retrospective cohort study. *Headache*, *60*(10), 2578-2582. <https://doi.org/10.1111/head.13923>
- [30] Xiong, Q., Xu, M., Li, J., Liu, Y., Zhang, J., Xu, Y., & Dong, W. (2021). Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(1), 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>
- [31] Chen, K. Y., Li, T., Gong, F. H., Zhang, J. S., & Li, X. K. (2020). Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month. *Frontiers in Psychiatry Frontiers Research Foundation*, *11*, 668. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00668>

- [32] Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., & Collins, T. (2020). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- [33] Cavalagli, A., Peiti, G., Conti, C., Penati, R., Vavassori, F., & Taveggia, G. (2020). Cranial nerves impairment in post-acute oropharyngeal dysphagia after COVID-19: A case report. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 17, 17. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06452-7>
- [34] Nalleballe, K., Reddy Onteddu, S., Sharma, R., Dandu, V., Brown, A., Jasti, M., Yadala, S., Veerapaneni, K., Siddamreddy, S., Avula, A., & Kapoor, N. (2020). Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 71–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.020>
- [35] Zheng, N., Zhang, T., Liu, Y., & Zhu, X. Q. (2020). Investigation of the status of nurses returning to work after recovering from COVID-19 and influencing factors. *Journal of Nursing Care Quality*, 19, 19. <https://doi.org/10.1097/NCQ.0000000000000521>
- [36] Cai, X., Hu, X., Ekumi, I. O., Wang, J., An, Y., Li, Z., & Yuan, B. (2020). Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(10), 1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.003>
- [37] Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., Melloni, E. M., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
- [38] Liu, K., Zhang, W., Yang, Y., Zhang, J., Li, Y., & Chen, Y. (2020). Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 39, 101166. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166> [Randomized Controlled Trial].
- [39] Li, N., Han, L., Peng, M., Lv, Y., Ouyang, Y., Liu, K., Yue, L., Li, Q., Sun, G., Chen, L., & Yang, L. (2020). Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa352>

- [40] Recalcati, S. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(5), e212–e213. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
- [41] Chen, F., Wang, X. D., Zhu, K. K., & Hu, J. B. (2020). Investigation of the psychological status of suspected patients during the Coronavirus disease 2019 epidemic. *Medicine*, 99(38), e22260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022260>
- [42] Ahmed, H., Patel, K., Greenwood, D. C., Halpin, S., Lewthwaite, P., Salawu, A., Eyre, L., Breen, A., O'Connor, R., Jones, A., & Sivan, M. (2020). Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 52(5), jrm00063. <https://doi.org/10.2340/16501977-2694> [Meta-Analysis Systematic Review].
- [43] Li, Z., Zheng, C., Duan, C., Zhang, Y., Li, Q., Dou, Z., Li, J., & Xia, W. (2020). Rehabilitation needs of the first cohort of post-acute COVID-19 patients in Hubei, China. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(3), 339–344. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.20.06298-x>
- [44] Rabinovitz, B., Jaywant, A., & Fridman, C. B. (2020). Neuropsychological functioning in severe acute respiratory disorders caused by the coronavirus: Implications for the current COVID-19 pandemic. *Clinical Neuropsychologist*. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1803408>
- [45] Boals, A., Hayslip, B., Jr., Knowles, L. R., & Banks, J. B. (2012). Perceiving a negative event as central to one's identity partially mediates age differences in posttraumatic stress disorder symptoms. *Journal of Aging and Health*, 24(3), 459–474. <https://doi.org/10.1177/0898264311425089>
- [46] Iaccarino, G., Grassi, G., Borghi, C., Carugo, S., Fallo, F., Ferri, C., Giannattasio, C., Grassi, D., Letizia, C., Mancusi, C., & Minuz, P. (2020). Gender differences in predictors of intensive care units admission among COVID-19 patients: The results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *PLoS ONE*, 15(10), e0237297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237297/>
- [47] Boland, B., & Gale, T. (2020). Mental and behavioural disorders and COVID-19-associated death in older people. *BJPsych Open*, 6(5), e101. <https://doi.org/10.1192/bjo.2020.87>
- [48] Rutherford, C., Campbell, R., Brown, J. M., Smith, I., Costa, D. S. J., McGinnis, E., Wilson, L., Gilberts, R., Brown, S., Coleman, S.,

- & Collier, H. (2019). Comparison of generic and disease-specific measures in their ability to detect differences in pressure ulcer clinical groups. *Wound Repair and Regeneration*, 27(4), 396-405. <https://doi.org/10.1111/wrr.12716>
- [49] Li, Y.-K., Peng, S., Li, L.-Q., Wang, Q., Ping, W., Zhang, N., & Fu, X. N. (2020). Clinical and transmission characteristics of Covid-19—a retrospective study of 25 cases from a single thoracic surgery department. *Current Medical Science*, 40(2), 295-300. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2176-2>
- [50] Wee, L. E., Chan, Y. F. Z., Teo, N. W. Y., Cherng, B. P. Z., Thien, S. Y., Wong, H. M., Wijaya, L., Toh, S. T., & Tan, T. T. (2020). The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2389-2390. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05999-5>

2 – CONSEGUENZE POST-ACUTE DELLA COVID-19 E DISFUNZIONE AUTONOMICA CARDIOVASCOLARE: COSA SAPPIAMO?

- [1] WHO. WHO COVID-19 Dashboard. 2020. Available online: <https://covid19.who.int/> (accessed on 2 September 2021).
- [2] Al-Aly, Z.; Xie, Y.; Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
- [3] Rando, H.M.; Bennett, T.D.; Byrd, J.B.; Bramante, C.; Callahan, T.J.; Chute, C.G.; Davis, H.E.; Deer, R.; Gagnier, J.; Korashy, F.M.; et al. Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. *medRxiv* 2021.
- [4] Raj, S.R.; Arnold, A.C.; Barboi, A.; Claydon, V.E.; Limberg, J.K.; Lucchi, V.M.; Numan, M.; Peltier, A.; Snapper, H.; Vernino, S.; et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: An American Autonomic Society statement. *Clin. Auton. Res.* 2021.
- [5] Kalter, L.; WebMD Health News. Fauci Introduces New Acronym for Long COVID at White House Briefing. Medscape. 2021. Available online: <https://www.medscape.com/viewarticle/946419> (accessed on 1 June 2021).

- [6] Greenhalgh, T.; Knight, M.; A'Court, C.; Buxton, M.; Husain, L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* **2020**, *370*, m3026.
- [7] Nalbandian, A.; Sehgal, K.; Gupta, A.; Madhavan, M.V.; McGroder, C.; Stevens, J.S.; Cook, J.R.; Nordvig, A.S.; Shalev, D.; Sehrawat, T.S.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* **2021**, *27*, 601-615.
- [8] Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* **2020**, *324*, 603-605.
- [9] Davido, B.; Seang, S.; Tubiana, R.; de Truchis, P. Post-COVID-19 chronic symptoms: A postinfectious entity? *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 1448-1449.
- [10] Johansson, M.; Stahlberg, M.; Runold, M.; Nygren-Bonnier, M.; Nilsson, J.; Olshansky, B.; Bruchfeld, J.; Fedorowski, A. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep.* **2021**.
- [11] Nath, A. Long-Haul COVID. *Neurology* **2020**, *95*, 559-560.
- [12] Clark, D.V.; Kibuuka, H.; Millard, M.; Wakabi, S.; Lukwago, L.; Taylor, A.; Eller, M.A.; Eller, L.A.; Michael, N.L.; Honko, A.N.; et al. Long-term sequelae after Ebola virus disease in Bundibugyo, Uganda: A retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **2015**, *15*, 905-912.
- [13] Lo, Y.L. COVID-19, fatigue, and dysautonomia. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 1213.
- [14] O'Sullivan, O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin. Med.* **2021**, *21*, e68-e70.
- [15] Cheng, D.; Calderwood, C.; Skyllberg, E.; Ainley, A. Clinical characteristics and outcomes of adult patients admitted with COVID-19 in East London: A retrospective cohort analysis. *BMJ Open Respir. Res.* **2021**, *8*, e000813.
- [16] Dani, M.; Dirksen, A.; Taraborrelli, P.; Torocastro, M.; Panagopoulos, D.; Sutton, R.; Lim, P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med.* **2021**, *21*, e63-e67.
- [17] Ludvigsson, J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* **2021**, *110*, 914-921.
- [18] Ostergaard, L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-

- time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* **2021**, *9*, e14726.
- [19] Theoharides, T.C.; Cholevas, C.; Polyzoidis, K.; Politis, A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* **2021**, *47*, 232–241.
- [20] Mazza, M.G.; De Lorenzo, R.; Conte, C.; Poletti, S.; Vai, B.; Bollettini, I.; Melloni, E.M.T.; Furlan, R.; Ciceri, F.; Rovere-Querini, P.; et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *89*, 594–600.
- [21] Dennis, A.; Wamil, M.; Alberts, J.; Oben, J.; Cuthbertson, D.J.; Wotton, D.; Crooks, M.; Gabbay, M.; Brady, M.; Hishmeh, L.; et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: A prospective, community-based study. *BMJ Open* **2021**, *11*, e048391.
- [22] Osikomaiya, B.; Erinoso, O.; Wright, K.O.; Odusola, A.O.; Thomas, B.; Adeyemi, O.; Bowale, A.; Adejumo, O.; Falana, A.; Abdus-Salam, I.; et al. 'Long COVID': Persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 304.
- [23] Peluso, M.J.; Kelly, J.D.; Lu, S.; Goldberg, S.A.; Davidson, M.C.; Mathur, S.; Durstenfeld, M.S.; Spinelli, M.A.; Hoh, R.; Tai, V.; et al. Rapid implementation of a cohort for the study of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19. *medRxiv* **2021**.
- [24] Perlis, R.H.; Green, J.; Santillana, M.; Lazer, D.; Ognyanova, K.; Simonson, M.; Baum, M.A.; Quintana, A.; Chwe, H.; Druckman, J.; et al. Persistence of symptoms up to 10 months following acute COVID-19 illness. *medRxiv* **2021**.
- [25] Shouman, K.; Vanichkachorn, G.; Cheshire, W.P.; Suarez, M.D.; Shelly, S.; Lamotte, G.J.; Sandroni, P.; Benarroch, E.E.; Berini, S.E.; Cutsforth-Gregory, J.K.; et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: An early experience. *Clin. Auton. Res.* **2021**.
- [26] Gaber, T.A.K.; Ashish, A.; Unsworth, A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. *Occup. Med.* **2021**.
- [27] Townsend, L.; Dyer, A.H.; Jones, K.; Dunne, J.; Mooney, A.; Gaffney, F.; O'Connor, L.; Leavy, D.; O'Brien, K.; Dowds, J.; et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0240784.
- [28] Auwaerter, P.G. The Race to Understand Post-COVID-19 Conditions. *Ann. Intern. Med.* **2021**.

- [29] Petersen, M.S.; Kristiansen, M.F.; Hanusson, K.D.; Danielsen, M.E.; Gaini, S.; Strom, M.; Weihe, P. Long COVID in the Faroe Islands—a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis.* **2020**.
- [30] Moreno-Perez, O.; Merino, E.; Leon-Ramirez, J.M.; Andres, M.; Ramos, J.M.; Arenas-Jimenez, J.; Asensio, S.; Sanchez, R.; Ruiz-Torregrosa, P.; Galan, I.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J. Infect.* **2021**, *82*, 378–383.
- [31] Evans, R.A.; McAuley, H.; Harrison, E.M.; Shikotra, A.; Singapuri, A.; Sereno, M.; Elneima, O.; Docherty, A.B.; Lone, N.I.; Leavy, O.C.; et al. Physical, cognitive and mental health impacts of COVID-19 following hospitalisation—A multi-centre prospective cohort study. *medRxiv* **2021**.
- [32] Halpin, S.J.; McIvor, C.; Whyatt, G.; Adams, A.; Harvey, O.; McLean, L.; Walshaw, C.; Kemp, S.; Corrado, J.; Singh, R.; et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 1013–1022.
- [33] Townsend, L.; Moloney, D.; Finucane, C.; McCarthy, K.; Bergin, C.; Bannan, C.; Kenny, R.-A. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0247280.
- [34] van Campen, C.; Verheugt, F.W.A.; Rowe, P.C.; Visser, F.C. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clin. Neurophysiol. Pract.* **2020**, *5*, 50–58.
- [35] Escorihuela, R.M.; Capdevila, L.; Castro, J.R.; Zaragoza, M.C.; Maurel, S.; Alegre, J.; Castro-Marrero, J. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J. Transl. Med.* **2020**, *18*, 4.
- [36] Nelson, M.J.; Bahl, J.S.; Buckley, J.D.; Thomson, R.L.; Davison, K. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **2019**, *98*, e17600.
- [37] Kedor, C.; Freitag, H.; Meyer-Arndt, L.; Wittke, K.; Zoller, T.; Steinbeis, F.; Haffke, M.; Rudolf, G.; Heidecker, B.; Volk, H.; et al. Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany—a first analysis of a prospective observational study. *medRxiv* **2021**.

- [38] Sigfrid, L.; Drake, T.M.; Pauley, E.; Jesudason, E.C.; Olliaro, P.; Lim, W.S.; Gillesen, A.; Berry, C.; Lowe, D.J.; McPeake, J.; et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after COVID-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv* 2021.
- [39] Ortona, E.; Buonsenso, D.; Carfi, A.; Malorni, W.; The Long Covid Kids study group. Long COVID: An estrogen-associated autoimmune disease? *Cell Death Discov.* 2021, 7, 77.
- [40] Funk, A.L.; Florin, T.A.; Dalziel, S.R.; Mintegi, S.; Salvadori, M.I.; Tancredi, D.J.; Neuman, M.I.; Payne, D.C.; Plint, A.C.; Klassen, T.P.; et al. Prospective cohort study of children with suspected SARS-CoV-2 infection presenting to paediatric emergency departments: A Paediatric Emergency Research Networks (PERN) Study Protocol. *BMJ Open* 2021, 11, e042121.
- [41] Petracek, L.S.; Suskauer, S.J.; Vickers, R.F.; Patel, N.R.; Violand, R.L.; Swope, R.L.; Rowe, P.C. Adolescent and Young Adult ME/CFS After Confirmed or Probable COVID-19. *Front. Med.* 2021, 8, 525.
- [42] Stephenson, T.; Stephenson, T.; Pereira, S.P.; Shafran, R.; De Stavola, B.; Rojas, N.; McOwat, K.; Simmons, R.; Zavala, M.; O'Mahoney, L.; et al. Long COVID—The physical and mental health of children and non-hospitalised young people 3 months after SARS-CoV-2 infection; a national matched cohort study (The CLoCk) Study. *Nat. Portf.* 2021.
- [43] Ghosh, R.; Roy, D.; Sengupta, S.; Benito-Leon, J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. *J. Neurovirol.* 2020, 26, 964–966.
- [44] Kanjwal, K.; Jamal, S.; Kichloo, A.; Grubb, B.P. New-onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Following Coronavirus Disease 2019 Infection. *J. Innov. Card Rhythm. Manag.* 2020, 11, 4302–4304.
- [45] Moreno-Escobar, M.C.; Kataria, S.; Khan, E.; Subedi, R.; Tandon, M.; Peshwe, K.; Kramer, J.; Niaze, F.; Sriwastava, S. Acute transverse myelitis with Dysautonomia following SARS-CoV-2 infection: A case report and review of literature. *J. Neuroimmunol.* 2021, 353, 577523.
- [46] Umaphathi, T.; Poh, M.Q.W.; Fan, B.E.; Li, K.F.C.; George, J.; Tan, J.Y.L. Acute hyperhidrosis and postural tachycardia in a COVID-19 patient. *Clin. Auton. Res.* 2020, 30, 571–573.
- [47] Loa, Y.L.; Leonga, H.N.; Hsua, L.Y.; Tana, T.T.; Kurupa, A.; Fook-Chonga, S.; Tana, B.H. Autonomic Dysfunction in Recovered Severe Acute Respiratory Syndrome Patients. *Can. J. Neurol. Sci.* 2005, 32, 264.

- [48] Ståhlberg, M.; Reistam, U.; Fedorowski, A.; Villacorta, H.; Horiuchi, Y.; Bax, J.; Pitt, B.; Matskeplishvili, S.; Lüscher, T.F.; Weichert, I.; et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A distinct phenotype of Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am. J. Med.* **2021**.
- [49] Fedorowski, A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: Clinical presentation, aetiology and management. *J. Intern. Med.* **2019**, *285*, 352–366.
- [50] Miglis, M.G.; Prieto, T.; Shaik, R.; Muppidi, S.; Sinn, D.I.; Jaradeh, S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin. Auton. Res.* **2020**, *30*, 449–451.
- [51] Novak, P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: A case report. *eNeurologicalSci* **2020**, *21*, 100276.
- [52] Schofield, J.R. Persistent Antiphospholipid Antibodies, Mast Cell Activation Syndrome, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome and Post-COVID Syndrome: 1 Year On. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* **2021**, *8*, 002378.
- [53] Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X.; et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet* **2021**, *397*, 220–232.
- [54] Davis, H.E.; Assaf, G.S.; McCorkell, L.; Wei, H.; Low, R.J.; Re'em, Y.; Redfield, S.; Austin, J.P.; Akrami, A. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *medRxiv* **2021**.
- [55] Owens, A.P.; Low, D.A.; Iodice, V.; Critchley, H.D.; Mathias, C.J. The genesis and presentation of anxiety in disorders of autonomic overexcitation. *Auton. Neurosci.* **2017**, *203*, 81–87.
- [56] Blitshteyn, S. Is postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) a central nervous system disorder? *J. Neurol.* **2021**, 1–8.
- [57] Wallukat, G.; Hohberger, B.; Wenzel, K.; Fürst, J.; Schulze-Rothe, S.; Wallukat, A.; Hönicke, A.S.; Müller, J. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent post-COVID-19 symptoms. *J. Transl. Autoimmun.* **2021**, *4*, 100100.
- [58] Goodman, B.P.; Khoury, J.A.; Blair, J.E.; Grill, M.F. COVID-19 Dysautonomia. *Front. Neurol.* **2021**, *12*, 624968.
- [59] Kaliyaperumal, D.; Rk, K.; Alagesan, M.; Ramalingam, S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate

- variability: A hospital based preliminary observational study. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* **2021**, *32*, 247–253.
- [60] Romero-Sanchez, C.M.; Diaz-Maroto, I.; Fernandez-Diaz, E.; Sanchez-Larsen, A.; Layos-Romero, A.; Garcia-Garcia, J.; Gonzalez, E.; Redondo-Penas, I.; Perona-Moratalla, A.B.; Del Valle-Perez, J.A.; et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* **2020**, *95*, e1060–e1070.
- [61] Logmin, K.; Karam, M.; Schichel, T.; Harmel, J.; Wojtecki, L. Non-epileptic seizures in autonomic dysfunction as the initial symptom of COVID-19. *J. Neurol.* **2020**, *267*, 2490–2491.
- [62] Eshak, N.; Abdelnabi, M.; Ball, S.; Elgwairi, E.; Creed, K.; Test, V.; Nugent, K. Dysautonomia: An Overlooked Neurological Manifestation in a Critically ill COVID-19 Patient. *Am. J. Med. Sci.* **2020**, *360*, 427–429.
- [63] Shaw, B.H.; Stiles, L.E.; Bourne, K.; Green, E.A.; Shibao, C.A.; Okamoto, L.E.; Garland, E.M.; Gamboa, A.; Diedrich, A.; Raj, V.; et al. The face of postural tachycardia syndrome—Insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J. Intern. Med.* **2019**, *286*, 438–448.
- [64] Goldstein, D.S. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* **2021**, *18*, 508–509.
- [65] Bryarly, M.; Phillips, L.T.; Fu, Q.; Vernino, S.; Levine, B.D. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *73*, 1207–1228.
- [66] Yong, S.J. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem. Neurosci.* **2021**, *12*, 573–580.
- [67] Lionetti, V.; Bollini, S.; Coppini, R.; Gerbino, A.; Ghigo, A.; Iaccarino, G.; Madonna, R.; Mangiacapra, F.; Miragoli, M.; Moccia, F.; et al. Understanding the heart-brain axis response in COVID-19 patients: A suggestive perspective for therapeutic development. *Pharmacol. Res.* **2021**, *168*, 105581.
- [68] Barnden, L.R.; Crouch, B.; Kwiatek, R.; Burnet, R.; Mernone, A.; Chryssidis, S.; Scroop, G.; Del Fante, P. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: Evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed.* **2011**, *24*, 1302–1312.
- [69] Saeed, S.; Tadic, M.; Larsen, T.H.; Grassi, G.; Mancina, G. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: Focused clinical review. *J. Hypertens.* **2021**, *39*, 1282–1292.

- [70] Barbieri, L.; Galli, F.; Conconi, B.; Gregorini, T.; Lucreziotti, S.; Mafri-
ci, A.; Pravettoni, G.; Sommaruga, M.; Carugo, S. Takotsubo syndro-
me in COVID-19 era: Is psychological distress the key? *J. Psychosom. Res.*
2021, *140*, 110297.
- [71] Kir, D.; Beer, N.; De Marchena, E.J. Takotsubo cardiomyopathy caused
by emotional stressors in the coronavirus disease 2019 (COVID-19)
pandemic era. *J. Card. Surg.* **2021**, *36*, 764–769.
- [72] Suzuki, H.; Yasuda, S.; Shimokawa, H. Brain-heart connection in Ta-
kotsubo syndrome before onset. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 1909–1911.
- [73] Vernino, S.; Stiles, L.E. Autoimmunity in postural orthostatic ta-
chycardia syndrome: Current understanding. *Auton. Neurosci.* **2018**,
215, 78–82.
- [74] Kharraziha, I.; Axelsson, J.; Ricci, F.; Martino, G.D.; Persson, M.;
Sutton, R.; Fedorowski, A.; Hamrefors, V. Serum Activity Against G
Protein-Coupled Receptors and Severity of Orthostatic Symptoms in
Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* **2020**,
9, e015989.
- [75] Li, H.; Zhang, G.; Forsythe, E.; Okamoto, L.E.; Yu, X. Implications of
Antimuscarinic Autoantibodies in Postural Tachycardia Syndrome. *J.*
Cardiovasc. Transl. Res. **2021**.
- [76] Molina, V.; Shoenfeld, Y. Infection, vaccines and other environmental
triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* **2005**, *38*, 235–245.
- [77] Dotan, A.; Muller, S.; Kanduc, D.; David, P.; Halpert, G.; Shoenfeld,
Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Auto-
immun. Rev.* **2021**, *20*, 102792.
- [78] Kohno, R.; Cannom, D.S.; Olshansky, B.; Xi, S.C.; Krishnappa, D.;
Adkisson, W.O.; Norby, F.L.; Fedorowski, A.; Benditt, D.G. Mast Cell
Activation Disorder and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome:
A Clinical Association. *J. Am. Heart Assoc.* **2021**, e021002.
- [79] Ayoubkhani, D.; Khunti, K.; Nafilyan, V.; Maddox, T.; Humberstone,
B.; Diamond, I.; Banerjee, A. Post-covid syndrome in individuals
admitted to hospital with covid-19: Retrospective cohort study. *BMJ*
2021, *372*, n693.
- [80] Torjesen, I. COVID-19: Middle aged women face greater risk of debili-
tating long term symptoms. *BMJ* **2021**, *372*, n829.
- [81] El Sayed, S.; Shokry, D.; Gomaa, S.M. Post-COVID-19 fatigue and
anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery
period. *Neuropsychopharmacol. Rep.* **2021**, *41*, 50–55.

- [82] Blitshteyn, S.; Whitelaw, S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: A case series of 20 patients. *Immunol. Res.* **2021**, *69*, 205–211.
- [83] Figueroa, J.J.; Cheshire, W.P.; Claydon, V.E.; Norcliffe-Kaufmann, L.; Peltier, A.; Singer, W.; Snapper, H.; Vernino, S.; Raj, S.R. Autonomic function testing in the COVID-19 pandemic: An American Autonomic Society position statement. *Clin. Auton. Res.* **2020**, *30*, 295–297.
- [84] Brignole, M.; Moya, A.; de Lange, F.J.; Deharo, J.-C.; Elliott, P.M.; Fanciulli, A.; Fedorowski, A.; Furlan, R.; Kenny, R.A.; Martin, A.; et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, e43–e80.
- [85] Sletten, D.M.; Suarez, G.A.; Low, P.A.; Mandrekar, J.; Singer, W. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin. Proc.* **2012**, *87*, 1196–1201.
- [86] Buoite Stella, A.; Furlanis, G.; Frezza, N.A.; Valentinotti, R.; Ajcevic, M.; Manganotti, P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: A prospective multidomain observational study. *J. Neurol.* **2021**.
- [87] Kim, Y.; Seok, J.; Park, J.; Kim, K.-H.; Min, J.-H.; Cho, J.W.; Park, S.; Kim, H.-J.; Kim, B.; Youn, J. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0180744.
- [88] Raj, S.R.; Guzman, J.C.; Harvey, P.; Richer, L.; Schondorf, R.; Seifer, C.; Thibodeau-Jarry, N.; Sheldon, R.S. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. *Can. J. Cardiol.* **2020**, *36*, 357–372.
- [89] Thijs, R.D.; Brignole, M.; Falup-Pecurariu, C.; Fanciulli, A.; Freeman, R.; Guaraldi, P.; Jordan, J.; Habek, M.; Hilz, M.; Traon, A.P.; et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Clin. Auton. Res.* **2021**.
- [90] Hinduja, A.; Moutairou, A.; Calvet, J.H. Sudomotor dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Neurophysiol. Clin.* **2021**, *51*, 193–196.

- [91] Ricci, F.; De Caterina, R.; Fedorowski, A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66*, 848–860.
- [92] Clemente-Moragón, A.; Martínez-Milla, J.; Oliver, E.; Santos, A.; Flandes, J.; Fernández, I.; Rodríguez-González, L.; Serrano del Castillo, C.; Ioan, A.-M.; López-Álvarez, M.; et al. Metoprolol in Critically Ill Patients With COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, *78*, 1001–1011.
- [93] Clemente-Moragon, A.; Gomez, M.; Villena-Gutierrez, R.; Lalama, D.V.; Garcia-Prieto, J.; Martinez, F.; Sanchez-Cabo, F.; Fuster, V.; Oliver, E.; Ibanez, B. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 4425–4440.
- [94] Deng, X.; Zhang, Y.; Liao, Y.; Du, J. Efficacy of β -Blockers on Postural Tachycardia Syndrome in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* **2019**, *7*, 460.

3 – STRATEGIE PER VALUTARE I RISULTATI DEI SOPRAVVISSUTI A LONG-COVID-19 E POST-COVID

- [1] Azoulay E, Vincent JL, Angus DC, Arabi YM, Brochard L, Brett SJ, Citerio G, Cook DJ, Curtis JR, Dos Santos CC, et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together—a consensus of 29. *Crit Care.* **2017**;21(1):296.
- [2] Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: an overview. *J Transl Intern Med.* **2017**;5(2):90–2.
- [3] Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli against C-P-ACSG: persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* **2020**;324(6):603–5.
- [4] Tanno LK, Casale T, Demoly P. Coronavirus disease (COVID)-19: world health organization definitions and coding to support the allergy community and health professionals. *J Allergy Clin Immunol Pract.* **2020**;8(7):2144–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.002>.
- [5] Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Yan H, Lin S, Zabinski JS, Dinglas VD, Hoesly MM, Parker AM, Hopkins RO, Needham DM. Fatigue symptoms during the first year following ARDS. *Chest.* **2020**;158(3):999–1007.
- [6] Khan MNM, Sarker MS. A review of coronavirus 2019 (Covid-19), a life threatening disease all over the world. *World Cancer Res J.* **2020**;7:e1586.

- [7] Sidiras G, Patsaki I, Karatzanos E, Dakoutrou M, Kouvarakos A, Mitsiou G, Routsis C, Stranjalis G, Nanas S, Gerovasili V. Long term follow-up of quality of life and functional ability in patients with ICU acquired weakness: a post hoc analysis. *J Crit Care.* 2019;53:223–30.
- [8] Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, Digrande KF, Sherwood KD, Colantuoni E, Dinglas VD, Needham DM, Hopkins RO. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2020;75(1):17–27.
- [9] Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, Morgan K, Jenkinson C, Cuthbertson BH, Brett SJ. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care.* 2013;17(3):R100.
- [10] Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. *Crit Care Med.* 2012;40(2):618–24.
- [11] Ely EW. The ABCDEF bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med.* 2017;45(2):321–30.
- [12] Haines KJ, Sevin CM, Hibbert E, Boehm LM, Aparanji K, Bakhrum RN, Bastin AJ, Beesley SJ, Butcher BW, Drumright K, et al. Key mechanisms by which post-ICU activities can improve in-ICU care: results of the international THRIVE collaboratives. *Intensive Care Med.* 2019;45(7):939–47.
- [13] Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2021 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>.
- [14] Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The post-acute COVID-19 syndrome (long COVID). *Oman Med J.* 2021;36(1):e220.
- [15] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehwat TS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–15.
- [16] Vittori A, Lerman J, Cascella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, Picardo SG. COVID-19 pandemic acute respiratory distress syndrome survivors: pain after the storm? *Anesth Analg.* 2020;131(1):117–9.

- [17] Meagher T. Long COVID: an early perspective. *J Insur Med.* 2021;49(1):19–23.
- [18] Carta MG, Orru G, Scano A, Coghe F, Nunnari G, Facchini G, Numis FG, Berretta M. In the face of the SARS-CoV-2 outbreak, do people suffering from oncological disease need specific attention? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):3434–6.
- [19] Hayes JP, Vanelzakker MB, Shin LM. Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Front Integr Neurosci.* 2012;6:89.
- [20] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–31.
- [21] Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. *Lancet.* 2021;397(10270):173–5.
- [22] Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jimenez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378–83.
- [23] Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693.
- [24] Iwu CJ, Iwu CD, Wiysonge CS. The occurrence of long COVID: a rapid review. *Pan Afr Med J.* 2021;38:65.
- [25] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32.
- [26] Dönmez E, Temiz G, Dulger Z, Bayram Z, Doger BNB, Acar O, Demirci NS. The effects of Covid-19 phobia on quality of life: a cross-sectional study of cancer patients. *World Cancer Res J.* 2021;8:e1965. https://doi.org/10.32113/wcrj_20215_1965.
- [27] Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, Patel MB, Hughes CG, Jackson JC, Thompson JL, Chandrasekhar R, Ely EW, Brummel NE. Co-occurrence of post-intensive care syndrome problems among 406 survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2018;46(9):1393–401.
- [28] Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, et al.

- Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–8.
- [29] Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013–22.
- [30] Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, Flament T, Ferreira-Maldent N, Bruyere F, Stefic K, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;27(2):258–63.
- [31] Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature.* 2020;585(7825):339–41.
- [32] Wu C, Cheng J, Zou J, Duan L, Campbell JE. Health-related quality of life of hospitalized COVID-19 survivors: an initial exploration in Nanning City, China. *Soc Sci Med.* 2021;274:113748.
- [33] Tirelli U, Taibi R, Chirumbolo S. Post COVID syndrome: a new challenge for medicine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(12):4422–5.
- [34] Perrella A, Carannante N, Berretta M, Rinaldi M, Maturo N, Rinaldi L. Novel coronavirus 2019 (Sars-CoV2): a global emergency that needs new approaches? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2162–4.
- [35] Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305(6846):160–4.
- [36] Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61–5.
- [37] Grossi E, Groth N, Mosconi P, Cerutti R, Pace F, Compare A, Apolone G. Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S). *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:88.
- [38] EuroQol G. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
- [39] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213.

- [40] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
- [41] Caraceni A, Mendoza TR, Mencaglia E, Baratella C, Edwards K, Forjaz MJ, Martini C, Serlin RC, de Conno F, Cleeland CS. A validation study of an Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain.* 1996;65(1):87-92.
- [42] Parker AM, Nikayin S, Bienvenu OJ, Needham DM. Validity of the posttraumatic stress symptoms-14 instrument in acute respiratory failure survivors. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(6):1047-8.
- [43] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
- [44] Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature: what does it tell us? *J Nutr Health Aging.* 2006;10(6):466-85.
- [45] Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, Barrou L, El Kettani EHC, Nsiri A, Al Harrar R, et al. Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:423-8.
- [46] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
- [47] Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, Thakur KT, Boehme AK, Vargas WS, Smith CJ, Elkind MSV. Potential neurologic manifestations of COVID-19. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(2):e135-46.
- [48] Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: from pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett.* 2021;748:135694.
- [49] Javid Mishamandani Z, Norouzy A, Hashemian SM, Khoundabi B, Rezaeisadrabadi M, Safarian M, Nematy M, Pournik O, Jamialahmadi T, Shadnoush M, et al. Nutritional status of patients hospitalized in the intensive care unit: a comprehensive report from Iranian hospitals, 2018. *J Crit Care.* 2019;54:151-8.
- [50] Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, Himmelfarb CR, Desai SV, Ciesla N, Herridge MS, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med.* 2014;42(4):849-59.

- [51] Denehy L, Berney S, Whitburn L, Edbrooke L. Quantifying physical activity levels of survivors of intensive care: a prospective observational study. *Phys Ther.* 2012;92(12):1507-17.
- [52] Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(8):683-93.
- [53] van der Schaaf M, Beelen A, Dongelmans DA, Vroom MB, Nolle F. Poor functional recovery after a critical illness: a longitudinal study. *J Rehabil Med.* 2009;41(13):1041-8.
- [54] Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, Christiansen CF, Thomsen RW, Pottegård A. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(10):1373-82. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00211-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00211-5).
- [55] Cohen ML. Changing patterns of infectious disease. *Nature.* 2000;406(6797):762-7.
- [56] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
- [57] Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, Pirlich M, Singer P. Endorsed by the EC: ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631-8.
- [58] Miller R, Englund K. Clinical presentation and course of COVID-19. *Clevel Clin J Med.* 2020;87(7):384-8.
- [59] Wischmeyer PE. Nutrition therapy in sepsis. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):107-25.
- [60] Martinez Garcia RM, Jimenez Ortega AI, Lopez Sobaler AM, Ortega RM. Nutrition strategies that improve cognitive function. *Nutr Hosp.* 2018;35(Spec No6):16-9.
- [61] Beilharz JE, Maniam J, Morris MJ. Diet-induced cognitive deficits: the role of fat and sugar, potential mechanisms and nutritional interventions. *Nutrients.* 2015;7(8):6719-38.

- [62] Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective actions of dietary choline. *Nutrients*. 2017;9(8):815. <https://doi.org/10.3390/nu9080815>.
- [63] Owen L, Corfe B. The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):425–6.
- [64] Cook R, O'Dwyer N, Parker H, Donges C, Cheng H, Steinbeck K, Cox E, Franklin J, Garg M, Rooney K, O'Connor H. Iron deficiency anemia, not iron deficiency, is associated with reduced attention in healthy young women. *Nutrients*. 2017;9(11):1216.
- [65] Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):171S-175S.
- [66] Derbyshire E. Do omega-3/6 fatty acids have a therapeutic role in children and young people with ADHD? *J Lipids*. 2017;2017:6285218.
- [67] Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, Olichney JM, Mungas DM, DeCarli C. Vitamin D status and rates of cognitive decline in a multiethnic cohort of older adults. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1295–303.
- [68] Warthon-Medina M, Moran VH, Stammers AL, Dillon S, Qualter P, Nissensohn M, Serra-Majem L, Lowe NM. Zinc intake, status and indices of cognitive function in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(6):649–61.
- [69] Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: the Hordaland Health study. *Psychosom Med*. 2011;73(6):483–90.
- [70] Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O'Reilly SL, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):305–11.
- [71] Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, Martinez-Gonzalez MA. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(10):1090–8.
- [72] Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and oxylipins in neuroinflammation and management of Alzheimer disease. *Adv Nutr*. 2016;7(5):905–16.

- [73] Miquel S, Champ C, Day J, Aarts E, Bahr BA, Bakker M, Banati D, Calabrese V, Cederholm T, Cryan J, et al. Poor cognitive ageing: vulnerabilities, mechanisms and the impact of nutritional interventions. *Ageing Res Rev.* 2018;42:40–55.
- [74] Schlogl M, Holick MF. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging.* 2014;9:559–68.
- [75] Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9557):208–16.
- [76] Aparicio Vizueta A, Robles F, Rodriguez-Rodriguez E, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Association between food and nutrient intakes and cognitive capacity in a group of institutionalized elderly people. *Eur J Nutr.* 2010;49(5):293–300.
- [77] Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(5):386–99.
- [78] Kim SH, Park YM, Choi BY, Kim MK, Roh S, Kim K, Yang YJ. Associations of serum levels of vitamins A, C, and E with the risk of cognitive impairment among elderly Koreans. *Nurs Res Pract.* 2018;12(2):160–5.
- [79] Markiewicz-Zukowska R, Gutowska A, Borawska MH. Serum zinc concentrations correlate with mental and physical status of nursing home residents. *PLoS ONE.* 2015;10(1):e0117257.
- [80] Andruchow ND, Konishi K, Shatenstein B, Bohbot VD. A lower ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids predicts better hippocampus-dependent spatial memory and cognitive status in older adults. *Neuropsychology.* 2017;31(7):724–34.
- [81] Guo XM, Liu H, Qian J. Daily iron supplementation on cognitive performance in primary-school-aged children with and without anemia: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16107–11.
- [82] Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(5):377–85.
- [83] Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1006–15.
- [84] Seetharaman S, Andel R, McEvoy C, Dahl Aslan AK, Finkel D, Pedersen NL. Blood glucose, diet-based glycemic load and cognitive aging

- among dementia-free older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(4):471–9.
- [85] Katsiardanis K, Diamantaras AA, Dessypris N, Michelakos T, Anastasiou A, Katsiardani KP, Kanavidis P, Papadopoulos FC, Stefanadis C, Panagiotakos DB, et al. Cognitive impairment and dietary habits among elders: the Velestino Study. *J Med Food*. 2013;16(4):343–50.
- [86] Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Lassale C, Ferry M, Jeandel C, Hercberg S, Galan P, Group SVMR. Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):369–76.
- [87] Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, Keogh JB, Clifton PM, Mathieson SL, Taddei K, Mondal A, Ward VK, Scarmeas N, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e164.
- [88] Tsigoulis G, Judd S, Letter AJ, Alexandrov AV, Howard G, Nahab F, Unverzagt FW, Moy C, Howard VJ, Kissela B, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment. *Neurology*. 2013;80(18):1684–92.
- [89] McEvoy CT, Guyer H, Langa KM, Yaffe K. Neuroprotective diets are associated with better cognitive function: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(8):1857–62.
- [90] Batty GD, Deary IJ, Luciano M, Altschul DM, Kivimaki M, Gale CR. Psychosocial factors and hospitalisations for COVID-19: prospective cohort study based on a community sample. *Brain Behav Immun*. 2020;89:569–78.
- [91] Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, Cimino P, Arcuri P, Negro A, Houdayer E, Alemanno F, Giordani A, Mortini P, et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):860–3.
- [92] Casagrande M, Favieri F, Tambelli R, Forte G. The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. *Sleep Med*. 2020;75:12–20.
- [93] Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, Jing M, Goh Y, Ngiam NJH, Yeo LLL, Ahmad A, Ahmed Khan F, Napoleon Shanmugam G, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun*. 2020;88:559–65.

- [94] Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. The enemy which sealed the world: effects of COVID-19 diffusion on the psychological state of the Italian population. *J Clin Med.* 2020;9(6):1802.
- [95] Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020;288:112954.
- [96] Lesser IA, Nienhuis CP. The impact of COVID-19 on physical activity behavior and well-being of Canadians. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11):3899.
- [97] Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, Yao L, Bai H, Cai Z, Xiang Yang B, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: a cross-sectional study. *Brain Behav Immun.* 2020;87:11-7.
- [98] Lai X, Wang M, Qin C, Tan L, Ran L, Chen D, Zhang H, Shang K, Xia C, Wang S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) infection among health care workers and implications for prevention measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):E209666.
- [99] Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH, Jing M, Goh Y, Yeo LLL, Zhang K, Chin HK, Ahmad A, Khan FA, et al. Psns for prevention measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, psychological impact of the COVID-19 pandemic on health care workers in Singapore. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):317-20.
- [100] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, Sultan M, Easton A, Breen G, Zandi M, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875-82.
- [101] Wang CY, Pan RY, Wan XY, Tan YL, Xu LK, McIntyre RS, Choo FN, Tran B, Ho R, Sharma VK, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun.* 2020;87:40-8.
- [102] Zhang WR, Wang K, Yin L, Zhao WF, Xue Q, Peng M, Min BQ, Tian Q, Leng HX, Du JL, et al. Mental health and psychosocial problems of medical health workers during the COVID-19 epidemic in China. *Psychother Psychosom.* 2020;89(4):242-50.

4 – CONSEGUENZE PSICHIATRICHE E NEUROPSICHIATRICHE DELLA COVID-19: UNA REVISIONE SISTEMATICA

- [1] Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature* 586, 170.
- [2] E. Achtyes, S.A. Keaton, LeAnn Smart, A.R. Burmeister, P.L. Heilman, S. Krzyzanowski, M. Nagalla, G.J. Guillemin, M.L. Escobar Galvis, C.K. Lim, M. Muzik, T.T. Postolache, R. Leach, L. Brundin **Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression**, *Brain Behav. Immun.*, 83 (2020), pp. 239-247
- [3] Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe **High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19**, *Nature*, 594 (7862) (2021), pp. 259-264
- [4] S. Albu, N.R. Zozaya, N. Murillo, A. García-Molina, C.A.F. Chacón, H. Kumru **What’s going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program**, *NeuroRehabilitation*, 48 (4) (2021), pp. 469-480
- [5] F. Alemanno, E. Houdayer, A. Parma, A. Spina, A. Del Forno, A. Scatolini, S. Angelone, L. Brugliera, A. Tettamanti, L. Beretta, S. Iannaccone, F. Di Gennaro **COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: a COVID-rehabilitation unit experience**, *PLoS One*, 16 (2) (2021), p. e0246590, [10.1371/journal.pone.0246590](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590)
- [6] Augustin, M., Schommers, P., Stecher, M., Dewald, F., Giesemann, L., Gruell, H., Horn, C., Vanshylla, K., Cristanziano, V.D., Osebold, L., Roventa, M., Riaz, T., Tschernoster, N., Altmueller, J., Rose, L., Salomon, S., Priesner, V., Luers, J.C., Albus, C., Rosenkranz, S., Gathof, B., Fätkenheuer, G., Hallek, M., Klein, F., Suárez, I., Lehmann, C., 2021. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur.* 6, 100122.
- [7] Bellan, M., Soddu, D., Balbo, P.E., Baricich, A., Zeppegno, P., Avanzi, G.C., Baldon, G., Bartolomei, G., Battaglia, M., Battistini, S., Binda, V., Borg, M., Cantaluppi, V., Castello, L.M., Clivati, E., Cisari, C., Costanzo, M., Croce, A., Cuneo, D., De Benedittis, C., De Vecchi, S., Feggi, A., Gai, M., Gambaro, E., Gattoni, E., Gramaglia, C., Grisafi, L., Guerriero, C., Hayden, E., Jona, A., Invernizzi, M., Lorenzini, L., Loreti, L., Martelli, M., Marzullo, P., Martino, E., Panero, A., Parachini, E., Patrucco, F., Patti, G., Pirovano, A., Prosperini, P., Quaglino, R., Ri-

- gamonti, C., Sainaghi, P.P., Vecchi, C., Zecca, E., Pirisi, M., 2021. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open* 4, e2036142.
- [8] G.E.M. Boari, S. Bonetti, F. Braglia-Orlandini, G. Chiarini, C. Faustini, G. Bianco, M. Santagiuliana, V. Guarinoni, M. Saottini, S. Viola, G. Ferrari-Toninelli, G. Pasini, B. Bonzi, P. Desenzani, C. Tusi, P. Malerba, E. Zanotti, D. Turini, D. Rizzoni **Short-term consequences of SARS-CoV-2-related pneumonia: a follow up study.** *High Blood Press Cardiovasc. Prev.*, 28 (4) (2021), pp. 373-381
- [9] K.T. Brady, T.K. Killeen, T. Brewerton, S. Lucerini **Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder,** *J. Clin. Psychiatry*, 61 (Suppl 7) (2000), pp. 22-32
- [10] K.Y. Chen, T. Li, F.H. Gong, J.S. Zhang, X.K. Li, **Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month,** *Front Psychiatry*, 11 (2020), p. 668
- [11] J.R. Chevinsky, G. Tao, A.M. Lavery, E.A. Kukielka, E.S. Click, D. Malec, L. Kompaniyets, B.B. Bruce, H. Yusuf, A.B. Goodman, M.G. Dixon, J.H. Nakao, S.D. Datta, W.R. Mac Kenzie, S. Kadri, S. Saydah, J.E. Giovanni, A.V. Gundlapalli, **Late conditions diagnosed 1–4 months following an initial COVID-19 encounter: a matched cohort study using inpatient and outpatient administrative data – United States, March 1-June 30, 2020,** *Clin. Infect Dis.* (2021)
- [12] J.K.S. Chia, A.Y. Chia, **Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach,** *J. Clin. Pathol.*, 61 (1) (2008), pp. 43-48
- [13] D’Cruz, R.F., Waller, M.D., Perrin, F., Periselneris, J., Norton, S., Smith, L.J., Patrick, T., Walder, D., Heitmann, A., Lee, K., Madula, R., McNulty, W., Macedo, P., Lyall, R., Warwick, G., Galloway, J.B., Birring, S.S., Patel, A., Patel, I., Jolley, C.J., 2021. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res.* 7.
- [14] A. Daher, P. Balfanz, C. Cornelissen, A. Müller, I. Bergs, N. Marx, D. Müller-Wieland, B. Hartmann, M. Dreher, T. Müller, **Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae,** *Respir. Med.*, 174 (2020), p. 106197, [10.1016/j.rmed.2020.106197](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197)
- [15] J. Dahl, H. Ormstad, H.C.D. Aass, U.F. Malt, L.T. Bendz, L. Sandvik, L. Brundin, O.A. Andreassen **The plasma levels of various cytokines**

- are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery, *Psychoneuroendocrinology*, 45 (2014), pp. 77-86
- [16] R. Dantzer, J.C. O'Connor, G.G. Freund, R.W. Johnson, K.W. Kelley, **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain**, *Nat. Rev. Neurosci.*, 9 (1) (2008), pp. 46-56
- [17] D.R. Darley, G.J. Dore, L. Cysique, K.A. Wilhelm, D. Andresen, K. Tonga, E. Stone, A. Byrne, M. Plit, J. Masters, H. Tang, B. Brew, P. Cunningham, A. Kelleher, G. Matthews, **Persistent symptoms up to four months after community and hospital-managed SARS-CoV-2 infection**, *Med. J. Aust.*, 214 (6) (2021), pp. 279-280
- [18] S.E. Daugherty, Y. Guo, K. Heath, M.C. Dasmariñas, K.G. Jubilo, J. Samranvedhya, M. Lipsitch, K. Cohen **Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study**, *BMJ*, 373 (2021), Article n1098
- [19] de Graaf, M.A., Antoni, M.L., Ter Kuile, M.M., Arbous, M.S., Duiniveld, A.J.F., Feltkamp, M.C.W., Groeneveld, G.H., Hinnen, S.C.H., Janssen, V.R., Lijfering, W.M., Omara, S., Postmus, P.E., Ramai, S.R.S., Rius-Ottenheim, N., Schali, M.J., Schiemanck, S.K., Smid, L., Stöger, J.L., Visser, L.G., de Vries, J.J.C., Wijngaarden, M.A., Geelhoed, J.J.M., Roukens, A.H.E., 2021. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: a multidisciplinary approach. *EClinicalMedicine*, 100731.
- [20] R. De Lorenzo, C. Conte, C. Lanzani, F. Benedetti, L. Roveri, M.G. Mazza, E. Brioni, G. Giacalone, V. Canti, V. Sofia, M. D'Amico, D. Di Napoli, A. Ambrosio, P. Scarpellini, A. Castagna, G. Landoni, A. Zangrillo, E. Bosi, M. Tresoldi, F. Ciceri, P. Rovere-Querini, M. Adrish **Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study**, *PLoS One*, 15 (10) (2020), p. e0239570, [10.1371/journal.pone.0239570](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570)
- [21] A.A. Divani, S. Andalib, M. Di Napoli, S. Lattanzi, M.S. Hussain, J. Biller, L.D. McCullough, M.R. Azarpazhooh, A. Seletskaya, S.A. Mayer, M. Torbey **Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights**, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 29 (8) (2020), p. 104941, [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941)
- [22] L. Drzyzga, E. Obuchowicz, A. Marcinowska, Z.S. Herman, **Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs**, *Brain Behav. Immun.*, 20 (6) (2006), pp. 532-545

- [23] Egbert, A.R., Cankurtaran, S., Karpiak, S., 2020. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: a rapid systematic review. *Brain Behav Immun.*
- [24] J.A. Frontera, D. Yang, A. Lewis, P. Patel, C. Medicherla, V. Arena, T. Fang, A. Andino, T. Snyder, M. Madhavan, D. Gratch, B. Fuchs, A. Dessy, M. Canizares, R. Jauregui, B. Thomas, K. Bauman, A. Olivera, D. Bhagat, M. Sonson, G. Park, R. Stainman, B. Sunwoo, D. Talmassov, M. Tamimi, Y. Zhu, J. Rosenthal, L. Dygert, M. Ristic, H. Ishii, E. Valdes, M. Omari, L. Gurin, J. Huang, B.M. Czeisler, D.E. Kahn, T. Zhou, J. Lin, A.S. Lord, K. Melmed, S. Meropol, A.B. Troxel, E. Petkova, T. Wisniewski, L. Balcer, C. Morrison, S. Yaghi, S. Galetta **A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications**, *J. Neurol. Sci.*, 426 (2021), p. 117486, [10.1016/j.jns.2021.117486](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486)
- [25] N. Gautam, S. Madathil, N. Tahani, S. Bolton, D. Parekh, J. Stockley, S. Goyal, H. Qureshi, S. Yasmin, B.G. Cooper, J. Short, T. Geberhiwot **Medium-term outcome of severe to critically ill patients with SARS-CoV-2 infection**, *Clin. Infect Dis.* (2021)
- [26] M. Gavriatopoulou, E. Korompoki, D. Fotiou, I. Ntanasis-Stathopoulos, T. Psaltopoulou, E. Kastritis, E. Terpos, M.A. Dimopoulos **Organ-specific manifestations of COVID-19 infection**, *Clin. Exp. Med.*, 20 (4) (2020), pp. 493-506
- [27] M.M. Gennaro, P. Mariagrazia, R. De Lorenzo, M. Cristiano, P. Sara, F. Roberto, C. Fabio, R.Q. Patrizia, B. Francesco **Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up**, *Brain Behav. Immun.* (2021)
- [28] J. González, I.D. Benítez, P. Carmona, S. Santistevé, A. Monge, A. Moncusi-Moix, C. Gort-Paniello, L. Pinilla, A. Carratalá, M. Zuñil, R. Ferrer, A. Ceccato, L. Fernández, A. Motos, J. Riera, R. Menéndez, D. Garcia-Gasulla, O. Peñuelas, J.F. Bermejo-Martin, G. Labarca, J. Caballero, G. Torres, D. de Gonzalo-Calvo, A. Torres, F. Barbé, **PULMONARY FUNCTION AND RADIOLOGICAL FEATURES IN SURVIVORS OF CRITICAL COVID-19: A 3-MONTH PROSPECTIVE COHORT**, *Chest* (2021)
- [29] Y.V. Gowrisankar, M.A. Clark, **Angiotensin II regulation of angiotensin-converting enzymes in spontaneously hypertensive rat primary astrocyte cultures**, *J. Neurochem.*, 138 (1) (2016), pp. 74-85

- [30] E.L. Graham, J.R. Clark, Z.S. Orban, P.H. Lim, A.L. Szymanski, C. Taylor, R.M. DiBiase, D.T. Jia, R. Balabanov, S.U. Ho, A. Batra, E.M. Liotta, I.J. Koralnik, **Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”**. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 8 (5) (2021), pp. 1073-1085
- [31] S.J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt, A. Adams, O. Harvey, L. McLean, C. Walshaw, S. Kemp, J. Corrado, R. Singh, T. Collins, R.J. O’Connor, M. Sivan **Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation**, *J. Med. Virol.*, 93 (2) (2021), pp. 1013-1022
- [32] J. Helms, S. Kremer, H. Merdji, R. Clere-Jehl, M. Schenck, C. Kummerlen, O. Collange, C. Boulay, S. Fafi-Kremer, M. Ohana, M. Anheim, F. Meziani, **Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection**, *N. Engl. J. Med.*, 382 (23) (2020), pp. 2268-2270
- [33] J. Helms, S. Kremer, H. Merdji, M. Schenck, F. Severac, R. Clere-Jehl, A. Studer, M. Radosavljevic, C. Kummerlen, A. Monnier, C. Boulay, S. Fafi-Kremer, V. Castelain, M. Ohana, M. Anheim, F. Schneider, F. Meziani, **Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients**, *Crit. Care*, 24 (2020), p. 491
- [34] B.M. Henry, G. Aggarwal, J. Wong, S. Benoit, J. Vikse, M. Plebani, G. Lippi **Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis**, *Am. J. Emer. Med.*, 38 (9) (2020), pp. 1722-1726
- [35] M. Horn, M. Wathélet, T. Fovet, A. Amad, F. Vuotto, K. Faure, T. Astier, H. Noël, M. Henry, S. Duhem, G. Vaiva, F. D’Hondt, **Is COVID-19 associated with posttraumatic stress disorder?**, *J. Clin. Psychiatry*, 82 (1) (2020), [10.4088/JCP.20m13641](https://doi.org/10.4088/JCP.20m13641)
- [36] Hu, Y., Chen, Y., Zheng, Y., You, C., Tan, J., Hu, L., Zhang, Z., Ding, L., 2020. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Brain Behav Immun.*
- [37] C. Huang, L. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, X. Gu, L. Kang, L.i. Guo, M. Liu, X. Zhou, J. Luo, Z. Huang, S. Tu, Y. Zhao, L.i. Chen, D. Xu, Y. Li, C. Li, L.u. Peng, Y. Li, W. Xie, D. Cui, L. Shang, G. Fan, J. Xu, G. Wang, Y. Wang, J. Zhong, C. Wang, J. Wang, D. Zhang, B. Cao, **6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study**, *Lancet*, 397 (10270) (2021), pp. 220-232
- [38] S. Huang, W. Zhuang, D. Wang, L. Zha, X. Xu, X. Li, Q. Shi, X.S. Wang, G. Qiao, **Persistent somatic symptom burden and sleep disturbance in patients with COVID-19 during hospitalization and after**

- discharge: a prospective cohort study**, *Med. Sci. Monit.*, 27 (2021), Article e930447
- [39] K. Hulme, J.L. Hudson, P. Rojczyk, P. Little, R. Moss-Morris **Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: a systematic review to inform interventions**, *J. Psychosom. Res.*, 99 (2017), pp. 120-129
- [40] A. Iqbal, K. Iqbal, S. Arshad Ali, D. Azim, E. Farid, M.D. Baig, T. Bin Arif, M. Raza **The COVID-19 sequelae: a cross-sectional evaluation of post-recovery symptoms and the need for rehabilitation of COVID-19 survivors**, *Cureus*, 13 (2021), Article e13080
- [41] Kempuraj, D., Selvakumar, G.P., Ahmed, M.E., Raikwar, S.P., Than-gavel, R., Khan, A., Zaheer, S.A., Iyer, S.S., Burton, C., James, D., Zaheer, A., 2020. COVID-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*, 1073858420941476.
- [42] J.R. Kerr **Epstein-barr virus induced gene-2 upregulation identifies a particular subtype of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis**, *Front. Pediatr.*, 7 (2019), p. 59
- [43] Kong, X., Zheng, K., Tang, M., Kong, F., Zhou, J., Diao, L., Wu, S., Jiao, P., Su, T., Dong, Y., 2020. Prevalence and factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*, 2020.2003.2024.20043075.
- [44] L. Liang, B. Yang, N. Jiang, W. Fu, X. He, Y. Zhou, W.L. Ma, X. Wang **Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge**, *J. Korean Med. Sci.*, 35 (2020), Article e418
- [45] L.-y. Lin, J. Wang, X.-Y. Ou-yang, Q. Miao, R. Chen, F.-X. Liang, Y.-p. Zhang, Q. Tang, T. Wang **The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status**, *Sleep Med.*, 77 (2021), pp. 348-354
- [46] D. Lindqvist, S. Janelidze, P. Hagell, S. Erhardt, M. Samuelsson, L. Minthon, O. Hansson, M. Björkqvist, L. Träskman-Bendz, L. Brundin **Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity**, *Biol. Psychiatry*, 66 (3) (2009), pp. 287-292
- [47] D. Lindqvist, O.M. Wolkowitz, S. Mellon, R. Yehuda, J.D. Flory, C. Henn-Haase, L.M. Bierer, D. Abu-Amara, M. Coy, T.C. Neylan, I. Makotkine, V.I. Reus, X. Yan, N.M. Taylor, C.R. Marmar, F.S. Dhabhar **Proinflammatory milieu in combat-related PTSD is independent of**

- depression and early life stress**, *Brain Behav. Immun.*, 42 (2014), pp. 81-88
- [48] N. Liu, F. Zhang, C. Wei, Y. Jia, Z. Shang, L. Sun, L. Wu, Z. Sun, Y. Zhou, Y. Wang, W. Liu **Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: gender differences matter**, *Psychiatry Res.*, 287 (2020), p. 112921, [10.1016/j.psychres.2020.112921](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921)
- [49] R. Lorenzo, E. Cinel, M. Cilla, N. Compagnone, M. Ferrante, E. Falbo, A. Patrizi, J. Castellani, C. Magnaghi, S.L. Calvisi, T. Arcidiacomo, C.L. Lanzani, V. Canti, M.G. Mazza, S. Martinenghi, G. Vitali, F. Benedetti, F. Ciceri, C. Conte, P. Rovere Querini **Physical and psychological sequelae at three months after acute illness in COVID-19 survivors**, *Panminerva Med.* (2021)
- [50] Y. Lu, X. Li, D. Geng, N. Mei, P.-Y. Wu, C.-C. Huang, T. Jia, Y. Zhao, D. Wang, A. Xiao, B. Yin **Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study**, *EClinicalMedicine*, 25 (2020), p. 100484, [10.1016/j.eclinm.2020.100484](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484)
- [51] I.W.C. Mak, C.M. Chu, P.C. Pan, M.G.C. Yiu, V.L. Chan **Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors**, *Gen. Hosp. Psychiatry*, 31 (4) (2009), pp. 318-326
- [52] I.W.C. Mak, C.M. Chu, P.C. Pan, M.G.C. Yiu, S.C. Ho, V.L. Chan **Risk factors for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in SARS survivors**, *Gen. Hosp. Psychiatry*, 32 (6) (2010), pp. 590-598
- [53] N. Matalon, S. Dorman-Ilan, I. Hasson-Ohayon, N. Hertz-Palmor, S. Shani, D. Basel, R. Gross, W. Chen, A. Abramovich, A. Afek, A. Ziv, Y. Kreiss, I.M. Pessach, D. Gothelf **Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: a one-month follow-up**, *J. Psychosom. Res.*, 143 (2021), p. 110399, [10.1016/j.jpsychores.2021.110399](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110399)
- [54] J. Matschke, M. Lütgehetmann, C. Hagel, J.P. Sperhake, A.S. Schröder, C. Edler, H. Mushumba, A. Fitzek, L. Allweiss, M. Dandri, M. Dottermusch, A. Heinemann, S. Pfeifferle, M. Schwabenland, D. Sumner Magruder, S. Bonn, M. Prinz, C. Gerloff, K. Püschel, S. Krasemann, M. Aepfelbacher, M. Glatzel **Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series**, *Lancet Neurol.*, 19 (11) (2020), pp. 919-929
- [55] F. Mattioli, C. Stampatori, F. Righetti, E. Sala, C. Tomasi, G. De Palma **Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up**, *J. Neurol.* (2021), pp. 1-7

- [56] M.G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte, S. Poletti, B. Vai, I. Bollettini, E.M.T. Melloni, R. Furlan, F. Ciceri, P. Rovere-Querini, C.-B.O.C.S. group, F. Benedetti **Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors**, *Brain Behav. Immun.*, 89 (2020), pp. 594-600
- [57] M.G. Mazza, M. Palladini, R. De Lorenzo, C. Magnaghi, S. Poletti, R. Furlan, F. Ciceri, P. Rovere-Querini, F. Benedetti **Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up**, *Brain Behav. Immun.*, 94 (2021), pp. 138-147
- [58] B.C. Mcloughlin, A. Miles, T.E. Webb, P. Knopp, C. Eyres, A. Fabbri, F. Humphries, D. Davis **Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium**, *Eur. Geriatr. Med.*, 11 (5) (2020), pp. 857-862
- [59] P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson, U.K. Hlh Across Speciality Collaboration **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression**, *Lancet*, 395 (2020), pp. 1033-1034
- [60] R. Méndez, V. Balanzá-Martínez, S.C. Luperdi, I. Estrada, A. Latorre, P. González-Jiménez, L. Feced, L. Bouzas, K. Yépez, A. Ferrando, D. Hervás, E. Zaldívar, S. Reyes, M. Berk, R. Menéndez **Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors**, *J. Intern. Med.* (2021)
- [61] K.W. Miskowiak, S. Johnsen, S.M. Sattler, S. Nielsen, K. Kunalan, J. Rungby, T. Lapperre, C.M. Porsberg **Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables**, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 46 (2021), pp. 39-48
- [62] G. Monti, C. Leggieri, E. Fominskiy, A.M. Scandroglio, S. Colombo, M. Tozzi, E. Moizo, M. Mucci, M. Crivellari, M. Pieri, F. Guzzo, S. Piemontese, R. De Lorenzo, V. Da Prat, M. Fedrizzi, C. Faustini, M. Di Piazza, F. Conte, R. Lembo, A. Esposito, L. Dagna, G. Landoni, A. Zangrillo **Two months quality of life of COVID-19 invasively ventilated survivors; an Italian single-center study**, *Acta Anaesthesiol. Scand.* (2021)
- [63] L. Morin, L. Savale, T. Pham, R. Colle, S. Figueiredo, A. Harrois, M. Gasnier, A.L. Lecoq, O. Meyrignac, N. Noel, E. Baudry, M.F. Bellin, A. Beurnier, W. Choucha, E. Corruble, L. Dortet, I. Hardy-Leger, F. Radiguer, S. Sportouch, C. Verny, B. Wyplosz, M. Zaidan, L. Becquemont, D. Montani, X. Monnet **Four-month clinical status of a cohort**

- of patients after hospitalization for COVID-19, *JAMA*, 325 (15) (2021), p. 1525, [10.1001/jama.2021.3331](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331)
- [64] L. Muccioli, U. Pensato, I. Cani, M. Guarino, P. Cortelli, F. Bisulli **Covid-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation**, *Ann. Neurol.*, 88 (4) (2020), pp. 860-861
- [65] F. Negrini, I. Ferrario, D. Mazziotti, M. Berchicci, M. Bonazzi, A. de Sire, S. Negrini, L. Zapparoli **Neuropsychological features of severe hospitalized coronavirus disease 2019 patients at clinical stability and clues for postacute rehabilitation**, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 102 (1) (2021), pp. 155-158
- [66] W. Nemoto, R. Yamagata, O. Nakagawasai, K. Nakagawa, W.Y. Hung, M. Fujita, T. Tadano, K. Tan-No **Effect of spinal angiotensin-converting enzyme 2 activation on the formalin-induced nociceptive response in mice**, *Eur. J. Pharmacol.*, 872 (2020), p. 172950, [10.1016/j.ejphar.2020.172950](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172950)
- [67] D. Noviello, A. Costantino, A. Muscatello, A. Bandera, D. Consonni, M. Vecchi, G. Basilisco **Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: a controlled cohort study**, *Neurogastroenterol. Motil.* (2021), p. e14187
- [68] P. Ortelli, D. Ferrazzoli, L. Sebastianelli, M. Engl, R. Romanello, R. Nardone, I. Bonini, G. Koch, L. Saltuari, A. Quartarone, A. Oliviero, M. Kofler, V. Versace **Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom**, *J. Neurol. Sci.*, 420 (2021), p. 117271, [10.1016/j.jns.2020.117271](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271)
- [69] I.C. Passos, M.P. Vasconcelos-Moreno, L.G. Costa, M. Kunz, E. Brietzke, J. Quevedo, G. Salum, P.V. Magalhães, F. Kapczinski, M. Kauer-Sant'Anna **Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression**, *Lancet Psychiatry*, 2 (11) (2015), pp. 1002-1012
- [70] Petersen, M.S., Kristiansen, M.F., Hanusson, K.D., Danielsen, M.E., B, Á.S., Gaini, S., Strøm, M., Weihe, P., 2020. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*.
- [71] A. Pilotto, S. Odolini, S. Masciocchi, A. Comelli, I. Volonghi, S. Gazina, S. Nocivelli, A. Pezzini, E. Foca, A. Caruso, M. Leonardi, M.P. Pasolini, R. Gasparotti, F. Castelli, N.J. Ashton, K. Blennow, H. Zetterberg, A. Padovani **Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019**, *Ann. Neurol.* (2020)

- [72] B. Poyraz, C.A. Poyraz, Y. Olgun, Ö. Gürel, S. Alkan, Y.E. Özdemir, İ. Balkan, R. Karaali **Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19**, *Psychiatry Res.*, 295 (2021), p. 113604, [10.1016/j.psychres.2020.113604](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113604)
- [73] G. Qu, Q. Zhen, W. Wang, S. Fan, Q. Wu, C. Zhang, B. Li, G. Liu, Y. Yu, Y. Li, L. Yong, B. Lu, Z. Ding, H. Ge, Y. Mao, W. Chen, Q. Xu, R. Zhang, L. Cao, S. Chen, H. Li, H. Zhang, X. Hu, Jing Zhang, Y. Wang, H. Zhang, C. Liang, L. Sun, Y. Sun **Health related quality of life of COVID-19 patients after discharge: a multicenter follow up study**, *J Clin Nurs.*, 30 (11-12) (2021), pp. 1742-1750
- [74] C.L. Raison, L. Capuron, A.H. Miller **Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression**, *Trends Immunol.*, 27 (1) (2006), pp. 24-31
- [75] J.P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver, T.A. Pollak, P. McGuire, P. Fusar-Poli, M.S. Zandi, G. Lewis, A.S. David **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic**, *Lancet Psychiatry*, 7 (7) (2020), pp. 611-627
- [76] Á. Romero-Duarte, M. Rivera-Izquierdo, I. Guerrero-Fernández de Alba, M. Pérez-Contreras, N.F. Fernández-Martínez, R. Ruiz-Montero, Á. Serrano-Ortiz, R.O. González-Serna, I. Salcedo-Leal, E. Jiménez-Mejías, A. Cárdenas-Cruz **Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study**, *BMC Med.*, 19 (2021), p. 129
- [77] T. Rudroff, A.C. Fietsam, J.R. Deters, A.D. Bryant, J. Kamholz **Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors**, *Brain Sci*, 10 (12) (2020), p. 1012, [10.3390/brainsci10121012](https://doi.org/10.3390/brainsci10121012)
- [78] N. Salari, A. Hosseini-Far, R. Jalali, A. Vaisi-Raygani, S. Rasoulpoor, M. Mohammadi, S. Rasoulpoor, B. Khaledi-Paveh **Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis**, *Global Health*, 16 (2020), p. 57
- [79] R. Sami, F. Soltaninejad, B. Amra, Z. Naderi, S. Haghjooy Javanmard, B. Iraj, S. Haji Ahmadi, A. Shayganfar, M. Dehghan, N. Khademi, N. Sadat Hosseini, M. Mortazavi, M. Mansourian, M.A. Mañanas, H.R. Marateb, P. Adibi, F. Di Gennaro **A one-year hospital-based prospective COVID-19 open-cohort in the Eastern Mediterranean region: the Khorshid COVID Cohort (KCC) study**, *PLoS One*, 15 (11) (2020), p. e0241537, [10.1371/journal.pone.0241537](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241537)

- [80] Y.F. Shang, T. Liu, J.N. Yu, X.R. Xu, K.R. Zahid, Y.C. Wei, X.H. Wang, F.L. Zhou **Half-year follow-up of patients recovering from severe COVID-19: analysis of symptoms and their risk factors**, *J. Intern. Med.*, 290 (2) (2021), pp. 444-450
- [81] P. Soltani, Romeo Patini **Retracted COVID-19 articles: a side-effect of the hot race to publication**, *Scientometrics*, 125 (1) (2020), pp. 819-822
- [82] S.W. Sparks **Posttraumatic stress syndrome: what is it?**, *J. Trauma Nurs.*, 25 (2018), pp. 60-65
- [83] C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky, M.S. Graham, R.S. Penfold, R.C. Bowyer, J.C. Pujol, K. Klaser, M. Antonelli, L.S. Canas, E. Molteni, M. Modat, M. Jorge Cardoso, A. May, S. Ganesh, R. Davies, L.H. Nguyen, D.A. Drew, C.M. Astley, A.D. Joshi, J. Merino, N. Tsereteli, T. Fall, M.F. Gomez, E.L. Duncan, C. Menni, F.M.K. Williams, P.W. Franks, A.T. Chan, J. Wolf, S. Ourselin, T. Spector, C.J. Steves **Attributes and predictors of long COVID**, *Nat. Med.*, 27 (4) (2021), pp. 626-631
- [84] L.L. Sun, J. Wang, Y.S. Wang, P.F. Hu, Z.Q. Zhao, W. Chen, B.F. Ning, C. Yin, Y.S. Hao, Q. Wang, C. Wang, Y.L. Liu, C. Chen, J.Z. Yin, H. Huang, W.F. Xie **Symptomatic features and prognosis of 932 hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan**, *J. Dig. Dis.*, 22 (2021), pp. 271-281
- [85] D.L. Sykes, L. Holdsworth, N. Jawad, P. Gunasekera, A.H. Morice, M.G. Crooks **Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it?**, *Lung*, 199 (2) (2021), pp. 113-119
- [86] W. Tan, F. Hao, R.S. McIntyre, L. Jiang, X. Jiang, L. Zhang, X. Zhao, Y. Zou, Y. Hu, X. Luo, Z. Zhang, A. Lai, R. Ho, B. Tran, C. Ho, W. Tam **Is returning to work during the COVID-19 pandemic stressful? A study on immediate mental health status and psychoneuroimmunity prevention measures of Chinese workforce**, *Brain Behav. Immun.*, 87 (2020), pp. 84-92
- [87] S.W. Tang, D. Helmeste, B. Leonard **Inflammatory neuropsychiatric disorders and COVID-19 neuroinflammation**, *Acta Neuropsychiatr.*, 33 (4) (2021), pp. 165-177
- [88] A. Tanriverdi, S. Savci, B.O. Kahraman, E. Ozpelit **Extrapulmonary features of post-COVID-19 patients: muscle function, physical activity, mood, and sleep quality**, *Ir. J. Med. Sci.* (2021)
- [89] M. Taquet, J.R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, P.J. Harrison **6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of CO-**

- VID-19: a retrospective cohort study using electronic health records**, *Lancet Psychiatry*, 8 (5) (2021), pp. 416-427
- [90] M. Taquet, S. Luciano, J.R. Geddes, P.J. Harrison **Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA**, *Lancet Psychiatry*, 8 (2) (2021), pp. 130-140
- [91] M.W. Tenforde, S.S. Kim, C.J. Lindsell, E. Billig Rose, N.I. Shapiro, D.C. Files, K.W. Gibbs, H.L. Erickson, J.S. Steingrub, H.A. Smithline, M.N. Gong, M.S. Aboodi, M.C. Exline, D.J. Henning, J.G. Wilson, A. Khan, N. Qadir, S.M. Brown, I.D. Peltan, T.W. Rice, D.N. Hager, A.A. Ginde, W.B. Stubblefield, M.M. Patel, W.H. Self, L.R. Feldstein, K.W. Hart, R. McClellan, L. Dorough, N. Dzuris, E.P. Griggs, A.M. Kassem, P.L. Marcet, C.E. Ogokeh, C.N. Sciarratta, A. Siddula, E.R. Smith, M.J. Wu **Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March-June 2020**, *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.*, 69 (30) (2020), pp. 993-998
- [92] D. Tomasoni, F. Bai, R. Castoldi, D. Barbanotti, C. Falcinella, G. Mulè, D. Mondatore, A. Tavelli, E. Vegni, G. Marchetti, A. d'Arminio Monforte **Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: a cross-sectional study in Milan, Italy**, *J. Med. Virol.*, 93 (2) (2021), pp. 1175-1179
- [93] L. Townsend, A.H. Dyer, K. Jones, J. Dunne, A. Mooney, F. Gaffney, L. O'Connor, D. Leavy, K. O'Brien, J. Dowds, J.A. Sugrue, D. Hopkins, I. Martin-Loeches, C. Ni Cheallaigh, P. Nadarajan, A.M. McLaughlin, N.M. Bourke, C. Bergin, C. O'Farrelly, C. Bannan, N. Conlon, G. Madeddu **Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection**, *PLoS One*, 15 (11) (2020), p. e0240784, [10.1371/journal.pone.0240784](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784)
- [94] L. Townsend, D. Moloney, C. Finucane, K. McCarthy, C. Bergin, C. Bannan, R.A. Kenny **Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction**, *PLoS One*, 16 (2) (2021), p. e0247280, [10.1371/journal.pone.0247280](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247280)
- [95] B. van den Borst, J.B. Peters, M. Brink, Y. Schoon, C.P. Bleeker-Rovers, H. Schers, H.W.H. van Hees, H. van Helvoort, M. van den Boogaard, H. van der Hoeven, M.H. Reijers, M. Prokop, J. Vercoulen, M. van den Heuvel **Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19**, *Clin. Infect. Dis.* (2020)

- [96] S. Venturelli, S.V. Benatti, M. Casati, F. Binda, G. Zuglian, G. Imeri, C. Conti, A.M. Biffi, M.S. Spada, E. Bondi, G. Camera, R. Severgnini, A. Giammarresi, C. Marinaro, A. Rossini, P.A. Bonaffini, G. Guerra, A. Bellasi, S. Cesa, M. Rizzi **Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation**, *Epidemiol. Infect.*, 149 (2021), Article e32
- [97] N. Vindegaard, M.E. Benros **COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence**, *Brain Behav. Immun.*, 89 (2020), pp. 531-542
- [98] C. Wang, R. Pan, X. Wan, Y. Tan, L. Xu, R.S. McIntyre, F.N. Choo, B. Tran, R. Ho, V.K. Sharma, C. Ho **A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China**, *Brain Behav. Immun.*, 87 (2020), pp. 40-48
- [99] P.R. Wang, P.C. Oyem, A.C. Viguera **Prevalence of psychiatric morbidity following discharge after COVID-19 hospitalization**, *Gen. Hosp. Psychiatry*, 69 (2020), pp. 131-132
- [100] Y. Wang, L. Chen, T. Wu, H. Shi, Q. Li, H. Jiang, D. Zheng, X. Wang, Y. Wei, Y. Zhao, J. Qiao **Impact of Covid-19 in pregnancy on mother's psychological status and infant's neurobehavioral development: a longitudinal cohort study in China**, *BMC Med.*, 18 (2020), p. 347
- [101] D.L. Waters, L. Vlietstra, C. Qualls, J.E. Morley, B. Vellas **Sex-specific muscle and metabolic biomarkers associated with gait speed and cognitive transitions in older adults: a 9-year follow-up**, *Geroscience*, 42 (2) (2020), pp. 585-593
- [102] H. Weerahandi, K. Hochman, E. Simon, C. Blaum, J. Chodoch, E. Duan, K. Garry, T. Kahan, S. Karmen-Tuohy, H. Karpel, *et al.* **Post-Discharge Health Status and Symptoms in Patients with Severe COVID-19**, *J. Gen. Internal Med.*, 36 (2021), pp. 738-745
- [103] D.M. Whiteside, V. Oleynick, E. Holker, E.J. Waldron, J. Porter, M. Kasprzak **Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: case series and proposed model**, *Clin. Neuropsychol.*, 35 (4) (2021), pp. 799-818
- [104] A.W. Wong, A.S. Shah, J.C. Johnston, C. Carlsten, C.J. Ryerson **Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study**, *Eur. Respir. J.*, 56 (5) (2020), p. 2003276
- [105] Wong, T.L., Weitzer, D.J., 2021. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 57.

- [106] D. Wu, X.O. Yang **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib**, *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 53 (3) (2020), pp. 368-370
- [107] J. Wu, X. Chen, S. Yao, R. Liu **Anxiety persists after recovery from acquired COVID-19 in anaesthesiologists**, *J. Clin. Anesth.*, 67 (2020), p. 109984, [10.1016/j.jclinane.2020.109984](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109984)
- [108] Q. Xiong, M. Xu, J. Li, Y. Liu, J. Zhang, Y. Xu, W. Dong **Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study**, *Clin. Microbiol. Infect.*, 27 (1) (2021), pp. 89-95
- [109] D. Yelin, I. Margalit, D. Yahav, M. Runold, J. Bruchfeld **Long COVID-19-it's not over until?**, *Clin. Microbiol. Infect.*, 27 (4) (2020), pp. 506-508
- [110] J.J. Young, D. Bruno, N. Pomara **A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder**, *J. Affect Disord.*, 169 (2014), pp. 15-20
- [111] B. Yuan, W. Li, H. Liu, X. Cai, S. Song, J. Zhao, X. Hu, Z. Li, Y. Chen, K. Zhang, Z. Liu, J. Peng, C. Wang, J. Wang, Y. An **Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19**, *Brain Behav. Immun.*, 88 (2020), pp. 39-43
- [112] H. Zhou, S. Lu, J. Chen, N. Wei, D. Wang, H. Lyu, C. Shi, S. Hu **The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients**, *J. Psychiatr. Res.*, 129 (2020), pp. 98-102

5 – DEFINIRE LA LONG-COVID: REVISIONE SISTEMATICA IN CORSO

- [1] World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance*, 2020.
- [2] ONS. *The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications* - Office for National Statistics, 2020. Available: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications> [Accessed 14 Aug 2021].
- [3] Callard F Peregó E. *How and why patients made long Covid*. *Soc Sci Med* 2021;**268**:113426. doi:10.1016/j.socscimed.2020.113426pmid:htp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33199035

- [4] Nabavi N. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ* 2020;**370**:m3489. doi:10.1136/bmj.m3489pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32895219>
- [5] Greenhalgh T Knight M, A'Court C, *et al.* Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;**370**:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32784198>
- [6] NICE. Overview COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | guidance, 2020. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [Accessed 05 May 2021].
- [7] ONS. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK - Office for National Statistics, 2021. Available: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021> [Accessed 03 May 2021].
- [8] Patient Led Research. Report: what does COVID-19 recovery actually look like? Available: <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/> [Accessed 29 Oct 2020].
- [9] Sudre CH Murray B, Varsavsky T, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021;**27**:626–31.doi:10.1038/s41591-021-01292-ypmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33692530>
- [10] Long Covid Support Group. Facebook groups. Available: <https://www.facebook.com/groups/longcovid/> [Accessed 29 Oct 2020].
- [11] NIHR Evidence – Living with Covid19 – Informative and accessible health and care research. Available: <https://evidence.nihr.ac.uk/the-medreview/living-with-covid19/> [Accessed 29 Oct 2020].
- [12] Callard F Perego E. How and why patients made long Covid. *Soc Sci Med* 2021;**268**:113426.doi:10.1016/j.socscimed.2020.113426pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33199035>
- [13] Gorna R MacDermott N, Rayner C, *et al.* Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet* 2021;**397**:455–7.doi:10.1016/S0140-6736(20)32705-7pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33357467>
- [14] REH-cover – rapid living systematic reviews. Available: [/covid-19/reh-cover-rapid-living-systematic-reviews](https://covid-19/reh-cover-rapid-living-systematic-reviews) [Accessed 09 Nov 2020].
- [15] Elliott JH Synnot A, Turner T, *et al.* Living systematic review: 1. introduction-the why, what, when, and how. *J Clin Epidemiol* 2017;**91**:23–

- 30.doi:10.1016/j.jclinepi.2017.08.010pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28912002>
- [16] Page MJ McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33782057>
- [17] Michelen M Sigfrid L, Manoharan L, *et al.* What are the long-term symptoms and complications of COVID-19: a protocol for a living systematic review. *F1000Res* 2020;9:1455.doi:10.12688/f1000research.27284.1
- [18] Sterne JA Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1119-29.doi:10.1016/s0895-4356(00)00242-0pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106885>
- [19] Ouzzani M Hammady H, Fedorowicz Z, *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919275>
- [20] Michelen M Jones N, Stavropoulou C. In patients of COVID-19, what are the symptoms and clinical features of mild and moderate cases? *CEBM*. Available: <https://www.cebm.net/covid-19/in-patients-of-covid-19-what-are-the-symptoms-and-clinical-features-of-mild-and-moderate-case/> [Accessed 29 Oct 2020].
- [21] Hoy D Brooks P, Woolf A, *et al.* Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol* 2012;65:934-9.doi:10.1016/j.jclinepi.2011.11.014pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742910>
- [22] Clopper CJ Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26:404-13. doi:10.1093/biomet/26.4.404
- [23] Jackson D Law M, Rücker G, *et al.* The hartung-knapp modification for random-effects meta-analysis: a useful refinement but are there any residual concerns? *Stat Med* 2017;36:3923-34.doi:10.1002/sim.7411pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28748567>
- [24] Schwarzer G Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ, *et al.* Seriously misleading results using inverse of freeman-tukey double arcsine transformation in meta-analysis of single proportions. *Res Synth Methods* 2019;10:476-83.doi:10.1002/jrsm.1348pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30945438>

- [25] Higgins JPT Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;**21**:1539–58.doi:10.1002/sim.1186pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111919
- [26] Balduzzi S Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 2019;**22**:153–60. doi:10.1136/ebmental-2019-300117pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563865
- [27] Wickham H. *Ggplot2: Elegant graphics for data analysis*. New York: Springer-Verlag, 2009.
- [28] RStudio Team. RStudio: integrated development for R, 2020. Available: <https://support.rstudio.com/hc/en-us/articles/206212048-Citing-RStudio> [Accessed 14 Aug 2021].
- [29] Design science: bring knowledge to life. Available: <https://design-science.org.uk/> [Accessed 14 Aug 2021].
- [30] World bank country and lending groups - world bank data help desk. Available: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> [Accessed 4 Dec 2020].
- [31] Zhang J Xu J, Zhou S, *et al.* The characteristics of 527 discharged COVID-19 patients undergoing long-term follow-up in China. *Int J Infect Dis* 2021;**104**:685–92.doi:10.1016/j.ijid.2021.01.064pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33540129
- [32] Petersen MS Kristiansen MF, Hanusson KD, *et al.* Long COVID in the Faroe Islands: a longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2020;**324**.doi:10.1093/cid/cia1792
- [33] Nguyen NN Hoang VT, Lagier J-C, *et al.* Long-Term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:931-932.doi:10.1016/j.cmi.2020.12.021pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33418020
- [34] Qu G Zhen Q, Wang W, *et al.* Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: a multicenter follow-up study. *J Clin Nurs* 2021;**30**:1742-1750. n/a. doi:10.1111/jocn.15733pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33656210
- [35] Logue JK Franko NM, McCulloch DJ, *et al.* Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e210830. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0830pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33606031

- [36] Nugent J Aklilu A, Yamamoto Y, *et al.* Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e211095. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1095pmid:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33688965
- [37] Arnold DT Hamilton FW, Milne A, *et al.* Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021;**76**:399–401. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216086pmid:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33273026
- [38] Blanco J-R Cobos-Ceballos M-J, Navarro F, *et al.* Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:892-896. doi:10.1016/j.cmi.2021.02.019pmid:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33662544
- [39] Sykes DL Holdsworth L, Jawad N, *et al.* Post-COVID-19 symptom burden: what is Long-COVID and how should we manage it? *Lung* 2021;**199**:113–9. doi:10.1007/s00408-021-00423-zpmid:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33569660
- [40] Jacobson KB Rao M, Bonilla H, *et al.* Patients with uncomplicated coronavirus disease 2019 (COVID-19) have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale during a global pandemic. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:e826-e829. doi:10.1093/cid/ciab103pmid:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33624010
- [41] Anastasio F Barbuto S, Scarnecchia E, *et al.* Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J* 2021. doi:doi:10.1183/13993003.04015-2020. [Epub ahead of print: 11 Feb 2021]. pmid:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33574080
- [42] Bellan M Soddu D, Balbo PE, *et al.* Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e2036142. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36142pmid:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33502487
- [43] Xu J Zhou M, Luo P, *et al.* Plasma metabolomic profiling of patients recovered from COVID-19 with pulmonary sequelae 3 months after discharge. *Clin Infect Dis* 2021. doi:doi:10.1093/cid/ciab147. [Epub

- ahead of print: 17 Feb 2021].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33596592>
- [44] Xiong Q Xu M, Li J, *et al.* Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:89–95.doi:10.1016/j.cmi.2020.09.023pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979574>
- [45] Weng J Li Y, Li J, *et al.* Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;**6**:344–6. doi:10.1016/S2468-1253(21)00076-5pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33711290>
- [46] Han X Fan Y, Alwalid O, *et al.* Six-Month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021;**299**:E177–86. doi:10.1148/radiol.2021203153pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33497317>
- [47] Klein H Asseo K, Karni N, *et al.* Onset, duration and unresolved symptoms, including smell and taste changes, in mild COVID-19 infection: a cohort study in Israeli patients. *Clin Microbiol Infect* 2021;**27**:769–74.doi:10.1016/j.cmi.2021.02.008pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33607252>
- [48] Sonnweber T Sahanic S, Pizzini A, *et al.* Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021;**57**. doi:doi:10.1183/13993003.03481-2020. [Epub ahead of print: 29 04 2021].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33303539>
- [49] Méndez R Latorre A, González-Jiménez P, *et al.* Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann Am Thorac Soc* 2021;**18**:1253–5. doi:10.1513/AnnalsATS.202011-1452RLpmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33472019>
- [50] Rass V Beer R, Schiefecker AJ, *et al.* Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol* 2021. doi:doi:10.1111/ene.14803. [Epub ahead of print: 07 Mar 2021].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33682276>
- [51] Sibila O Albacar N, Perea L, *et al.* Lung function sequelae in COVID-19 patients 3 months after hospital discharge. *Arch Bronconeumol* 2021;**57 Suppl 2**:59–61.doi:10.1016/j.arbres.2021.01.036pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33741144>
- [52] Zhang D Zhang C, Li X, *et al.* Thin-section computed tomography findings and longitudinal variations of the residual pulmonary sequae-

- lae after discharge in patients with COVID-19: a short-term follow-up study. *Eur Radiol* 2021;**31**:7172–83.doi:10.1007/s00330-021-07799-9pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33704519>
- [53] Qin W Chen S, Zhang Y, *et al.* Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *Eur Respir J* 2021;**58**. doi:doi:10.1183/13993003.03677-2020. [Epub ahead of print: 22 07 2021].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33574077>
- [54] Alharthy A Abuhamdah M, Balhamar A, *et al.* Residual lung injury in patients recovering from COVID-19 critical illness: a prospective longitudinal point-of-care lung ultrasound study. *J Ultrasound Med* 2021;**40**:1823–38.doi:10.1002/jum.15563pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33185316>
- [55] Parente-Arias P Barreira-Fernandez P, Quintana-Sanjuas A, *et al.* Recovery rate and factors associated with smell and taste disruption in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Otolaryngol* 2021;**42**:102648. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102648pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33799139>
- [56] Huang L Zhao P, Tang D, *et al.* Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;**13**:2330–9 <https://imaging.onlinejacc.org/content/early/2020/07/30/j.jcmg.2020.05.004?versio ned=truedoi:10.1016/j.jcmg.2020.05.004>pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32763118>
- [57] Gherlone EF Polizzi E, Tetè G, *et al.* Frequent and persistent salivary gland ectasia and oral disease after COVID-19. *J Dent Res* 2021;**100**:464–71.doi:10.1177/0022034521997112pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33655804>
- [58] Hopkins C Surda P, Vaira LA, *et al.* Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* 2021;**59**:26–31.doi:10.4193/Rhin20.544pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33320115>
- [59] Simani L Ramezani M, Darazam IA, *et al.* Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol* 2021;**27**:154–9. doi:10.1007/s13365-021-00949-1pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33528827>
- [60] Venturelli S Benatti SV, Casati M, *et al.* Surviving COVID-19 in Bergamo Province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*

- 2021;**149**:e32. doi:10.1017/S0950268821000145pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33461632>
- [61] Lerum TV Aaløkken TM, Brønstad E, *et al.* Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J* 2021;**57**. doi:doi:10.1183/13993003.03448-2020. [Epub ahead of print: 29 04 2021].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33303540>
- [62] Taboada M Cariñena A, Moreno E, *et al.* Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect* 2021;**82**:e31–3. doi:10.1016/j.jinf.2020.12.022pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33373650>
- [63] Baricich A Borg MB, Cuneo D, *et al.* Midterm functional sequelae and implications in rehabilitation after COVID-19: a cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021;**57**.doi:10.23736/S1973-9087.21.06699-5
- [64] Suárez-Robles M Iguaran-Bermúdez MDR, García-Klepiz JL, *et al.* Ninety days post-hospitalization evaluation of residual COVID-19 symptoms through a phone call check list. *Pan Afr Med J* 2020;**37**:289. doi:10.11604/pamj.2020.37.289.27110pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33654513>
- [65] Garrigues E Janvier P, Kherabi Y, *et al.* Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;**81**:e4–6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32853602>
- [66] Doyle AJ Thomas W, Retter A, *et al.* Updated hospital associated venous thromboembolism outcomes with 90-days follow-up after hospitalisation for severe COVID-19 in two UK critical care units. *Thromb Res* 2020;**196**:454–6. doi:10.1016/j.thromres.2020.10.007pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33065410>
- [67] Einvik G Dammen T, Ghanima W, *et al.* Prevalence and risk factors for post-traumatic stress in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 patients. *Int J Environ Res Public Health* 2021;**18**. doi:doi:10.3390/ijerph18042079. [Epub ahead of print: 20 02 2021].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33672759>
- [68] Stavem K Ghanima W, Olsen MK, *et al.* Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax* 2021;**76**:405–7. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216377pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33273028>

- [69] Peters JL Sutton AJ, Jones DR, *et al.* Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006;**295**:676. doi:10.1001/jama.295.6.676pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467236>
- [70] Mazza MG Palladini M, De Lorenzo R, *et al.* Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun* 2021;**94**:138-47.doi:10.1016/j.bbi.2021.02.021pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33639239>
- [71] PHOSP. The Post-hospitalisation COVID-19 study (PHOSP-COVID). Available: <http://phosp.org> [Accessed 09 Nov 2020].
- [72] de Lusignan S Lopez Bernal J, Zambon M, *et al.* Emergence of a novel coronavirus (COVID-19): protocol for extending surveillance used by the royal college of general practitioners research and surveillance centre and public health England. *JMIR Public Health Surveill* 2020;**6**:e18606.doi:10.2196/18606pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240095>
- [73] Ladds E Rushforth A, Wieringa S. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality criteria for services. *medRxiv* 2020;**10**:20211854.doi:10.1186/s12913-020-06001-y
- [74] Counting long covid in children, 2020. Available: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/16/counting-long-covid-in-children/> [Accessed 29 Oct 2020].
- [75] COVID-19 Long term protocol & survey. ISARIC. Available: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/covid-19-long-term-follow-up-study/> [Accessed 24 Nov 2020].

6 – RACCOMANDAZIONI PER RICONOSCERE, DIAGNOSTICARE E GESTIRE LA LONG-COVID: UNO STUDIO DELPHI

- [1] Callard F, Perego E How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* **268**, 113426.
- [2] Office for National Statistics *Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021* (ONS, London) <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/>

- prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021 (accessed 20 Sep 2021).
- [3] Gorna R, MacDermott N, Rayner C, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet* **397**, 10273, 455–457.
 - [4] National Institute for Health and Care Excellence *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19* (NICE, London) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed 20 Sep 2021).
 - [5] (2021) Long Covid Support. *Long Covid patient experience: NHS England Taskforce on Long Covid*, <https://www.pslhub.org/learn/coronavirus-covid19/patient-recovery/long-covid-patient-experience-nhs-england-taskforce-on-long-covid-4-february-2021-r4209/> (accessed 20 Sep 2021).
 - [6] Taylor AK, Kingstone T, Briggs TA, et al. ‘Reluctant pioneer’: a qualitative study of doctors’ experiences as patients with long COVID. *Health Expect* **24**, 3, 833–842.
 - [7] National Institute for Health Research *Living with Covid19: a dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid)*, <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/> (accessed 20 Sep 2021).
 - [8] World Health Organization *WHO COVID-19: case definitions* (WHO, Geneva) https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333912/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&fbclid=IwAR06Y91HMyerQwOTfGVjmnFNylv82c_fils6iw8SZx2YnmnncP7XjGrDGrE (accessed 20 Sep 2021).
 - [9] Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* **100**, 327–332.
 - [10] World Health Organization *Global COVID-19 clinical platform Case Report Form (CRF) for Post COVID condition (Post COVID-19 CRF)* (WHO, Geneva) [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-casereport-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-casereport-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf)) (accessed 20 Sep 2021).
 - [11] Bhatia RT, Marwaha S, Malhotra A, et al. Exercise in the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) era: a question and answer session with the experts endorsed by the section of Sports Cardiology & Exercise of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* **27**, 12, 1242–1251.

- [12] Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med* 21, 1, e63.
- [13] Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 389, 7, 671-694.
- [14] Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, et al. Histamine intolerance: the current state of the art. *Biomolecules* 10, 8, 1181.
- [15] Dennis A, Wamil M, Kapur S, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *BMJ Open* 11, e048391.
- [16] Iacobucci G Long covid: damage to multiple organs presents in young, low risk patients. *BMJ* 371, m4470.
- [17] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 7821, 430-436.
- [18] Sivan M, Taylor S NICE guideline on long covid: research must be done urgently to fill the many gaps in this new 'living guideline' *BMJ* 371, m4938.
- [19] Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-Covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 372, n693.
- [20] Speets AM, van der Graaf Y, Hoes AW, et al. Chest radiography in general practice: indications, diagnostic yield and consequences for patient management. *Br J Gen Pract* 56, 529, 574-578.
- [21] National Institute for Health Care Excellence *Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management* NG80 (NICE, London) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80> (accessed 9 Mar 2021).
- [22] Rosovsky RP, Grodzin C, Channick R, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic: a position paper from the national PERT consortium. *Chest* 158, 6, 2590-2601.
- [23] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383, 2, 120-128.
- [24] Thillai M, Patvardhan C, Swietlik EM, et al. Functional respiratory imaging identifies redistribution of pulmonary blood flow in patients with COVID-19. *Thorax* 76, 182-184.

- [25] Dhawan RT, Gopalan D, Howard L, et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med* **9**, 1, 107–116.
- [26] National Institute for Health and Care Excellence COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community (NICE, London) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165> (accessed 20 Sep 2021).
- [27] Greenhalgh T, Javid B, Knight M, et al. (Apr 26, 2020) What is the efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in covid-19? *Oxford COVID-19 Evidence Service*, https://www.researchgate.net/profile/Trisha-Greenhalgh/publication/340934179_What_is_the_efficiency_and_safety_of_rapid_exercise_tests_for_exertional_desaturation_in_covid-19/links/5ea5ba53a6fdccd7945722aa/What-is-the-eficacy-and-safety-of-rapidexercise-tests-for-exertional-desaturation-in-covid-19.pdf (accessed 20 Sep 2021).
- [28] Bui K-L, Nyberg A, Maltais F, et al. Functional tests in chronic obstructive pulmonary disease, part 1: clinical relevance and links to the international classification of functioning, disability, and health. *Ann Am Thorac Soc* **14**, 5, 778–784.
- [29] du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* **183**, 9, 1231–1237.
- [30] Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* **17**, 5, 259–260.
- [31] Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* **17**, 9, 543–558.
- [32] Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* **13**, 11, 2330–2339.
- [33] Luetkens JA, Isaak A, Zimmer S, et al. Diffuse myocardial inflammation in COVID-19 associated myocarditis detected by multiparametric cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* **13**, 5, e010897.
- [34] Ho JS, Sia C-H, Chan MY, et al. Coronavirus-induced myocarditis: a meta-summary of cases. *Heart Lung* **49**, 6, 681–685.

- [35] Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21, 9, 949-958.
- [36] Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, et al. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 19, 1, 5-14.
- [37] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 10234, 1417-1418.
- [38] Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol* 6, 8, 945-950.
- [39] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 5, 11, 1265-1273.
- [40] Arunthari V, Burger CD Utility of d-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Open Respir Med J* 3, 85.
- [41] Theoharides TC Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. *Ann Allergy* 126, 3, 217-218.
- [42] Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 9, 100163.
- [43] Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92, 567-568.
- [44] Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, et al. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2, 11, e655-e657.
- [45] Shepherd CB NICE guideline on Long Covid fails to acknowledge important clinical and pathological overlaps with ME/CFS. *BMJ* 371, m4938.
- [46] Society of Occupational Medicine COVID-19 return to work guide for recovering workers, https://www.som.org.uk/COVID-19_return_to_work_guide_for_recovering_workers.pdf (accessed 20 Sep 2021).
- [47] National Institute for Health Care Excellence *Workplace health: long-term sickness absence and capability to work* (NICE, London) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng146/chapter/Recommendations#assessing-and-certifying-fitness-for-work> (accessed 20 Sep 2021).

- [48] NHS Employers *COVID-19 sickness absence recording*, <https://www.nhsemployers.org/articles/sickness-absence-during-covid-19> (accessed 23 Sep 2021).
- [49] Public Health England *Work conversations in healthcare: how, where, when and by whom?* https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832876/Work_Conversations_in_Healthcare_How_where_when_and_by_whom.pdf (accessed 20 Sep 2021).
- [50] Waddell G, Burton AK *Is work good for your health and well-being?* (The Stationery Office, London).
- [51] Wade DT, Halligan PW The biopsychosocial model of illness: a model whose time has come. *Clin Rehabil* 31, 8, 995–1004.
- [52] Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario) *Persistent symptoms and post-acute COVID-19 in Adults – what we know so far* (Queen’s Printer for Ontario, Toronto, ON) https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wksf/2020/07/what-we-know-covid-19-long-term-sequelae.pdf?sc_lang=en (accessed 23 Sep 2021).
- [53] Altmann DM, Boyton RJ (Dec 9, 2020) Confronting the pathophysiology of long covid. *BMJ Opinion*, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/12/09/confronting-the-pathophysiology-of-long-covid/> (accessed 20 Sep 2021).
- [54] Phelan D, Kim JH, Elliott MD, et al. Screening of potential cardiac involvement in competitive athletes recovering from COVID-19: an expert consensus statement. *JACC Cardiovasc Imaging* 13, 2635–2652.
- [55] Raj SR, Arnold AC, Barboi A, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res* 31, 3, 365–368.
- [56] Dysautonomia Support Network *Dysautonomia*, <https://www.dysautonomiasupport.org> (accessed 20 Sep 2021).
- [57] Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 12, 6, e41–e63.
- [58] Gee ME, Watkins AK, Brown JN, et al. Ivabradine for the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome: a systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs* 18, 3, 195–204.

- [59] Schreglmann SR, Büchele F, Sommerauer M, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease – a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* **24**, 4, 545–551.
- [60] UK Mastocytosis Support Group *What triggers mast cells?* <https://ukmasto.org/living-with-mcd/what-triggers-mast-cells/> (accessed 20 Sep 2021).
- [61] Patient-Led Research Collaborative *What does COVID-19 recovery actually look like? An analysis of the prolonged COVID-19 symptoms survey by patient-led research team*, <https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/> (accessed 20 Sep 2021).
- [62] Liang N-C, Visger TV, Devereaux A Mindfulness for those with COPD, asthma, lung cancer, and lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* **202**, 4, 11.
- [63] Daré LO, Bruand P-E, Gérard D, et al. Co-morbidities of mental disorders and chronic physical diseases in developing and emerging countries: a meta-analysis. *BMC Public Health* **19**, 1, 304.
- [64] Goldbeck-Wood SJ Minding the epistemic gap in covid-19 and beyond. *BMJ* **369**, m2379.
- [65] Alexandrov N *The team of doctors and biohackers who seem to be successfully treating 'Long Covid'* <https://nkalex.medium.com/the-team-of-front-linedoctors-and-biohackers-who-seem-to-have-solved-long-covid-5f9852f1101d> (accessed 20 Sep 2021).
- [66] (2020) 'RUN-DMC'. Here's how you treat long covid: lessons from MCAS. *YouTube*, <https://www.youtube.com/watch?v=sICD0Kn6pR4> (accessed 20 Sep 2021).
- [67] (2021) 'RUN-DMC'. 10 top tips for recovering from coronavirus: the lessons from 9 months of Long Covid studies. *YouTube*, <https://www.youtube.com/watch?v=0EaHFuGJI78> (accessed 20 Sep 2021).
- [68] Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* **9**, 3, 73–79.
- [69] National Institute for Health and Care Excellence *British national formulary (BNF)*, <https://bnf.nice.org.uk> (accessed 20 Sep 2021).
- [70] Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol* **94**, 11, 3671–3722.
- [71] Perego E, Callard F, Stras L, et al. (Oct 1, 2020) Why we need to keep using the patient made term 'Long

- Covid' *BMJ Opinion*, <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-longcovid/> (accessed 20 Sep 2021).
- [72] Rodriguez A, Dr (Feb 24, 2021) Anthony Fauci aims to answer 'a lot of important questions' about 'COVID long-haulers' in new nationwide initiative. *USA Today News*, <https://eu.usatoday.com/story/news/health/2021/02/24/covid-19-longhaulers-fauci-announces-launch-nationwide-initiative/4572768001/> (accessed 30 Sep 2021).
- [73] SNOMED International *SNOMED CT COVID-19 related content*, <https://confluence.ihtsdotools.org/display/snomed/SNOMED+CT+COVID-19+Related+Content> (accessed 30 Sep 2021).
- [74] Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* **67**, 4, 401-409.
- [75] National Institute for Health Research *Living with Covid19 – second review: a dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 (often called Long Covid)*, <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19-second-review/> (accessed 20 Sep 2021).

7 – CONSEGUENZE NEUROLOGICHE DELLA COVID-19: REVISIONE

- [1] Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143(10):3104-20. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>.
- [2] Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020;88:11-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>.
- [3] Qin Y, Wu J, Chen T, Li J, Zhang G, Wu D, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *J Clin Invest*. 2021. <https://doi.org/10.1172/jci147329>.
- [4] Andrabi MS, Andrabi SA. Neuronal and cerebrovascular complications in coronavirus disease 2019. *Front Pharmacol*. 2020;11: 570031. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.570031>.

- [5] Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. *Neurol Int.* 2021;13(1):102-19. <https://doi.org/10.3390/neurolint13010010>.
- [6] Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(4):573-80. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00793>.
- [7] Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A contemporary review of neurological sequelae of COVID-19. *Front Neurol.* 2020;11:640. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00640>.
- [8] Baig AM. Deleterious outcomes in long-hauler COVID-19: the effects of SARS-CoV-2 on the CNS in chronic COVID syndrome. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(24):4017-20. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00725>.
- [9] Ciaccio M, Lo Sasso B, Scazzone C, Gambino CM, Ciaccio AM, Bivona G, et al. COVID-19 and Alzheimer's disease. *Brain Sci.* 2021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030305>.
- [10] Tavassoly O, Safavi F, Tavassoly I. Seeding brain protein aggregation by SARS-CoV-2 as a possible long-term complication of COVID-19 infection. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(22):3704-6. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00676>.
- [11] Sun B, Tang N, Peluso MJ, Iyer NS, Torres L, Donatelli JL, et al. Characterization and biomarker analyses of post-COVID-19 complications and neurological manifestations. *Cells.* 2021;10(2):386. <https://doi.org/10.3390/cells10020386>.
- [12] Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39-48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>.
- [13] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
- [14] Iodice F, Cassano V, Rossini PM. Direct and indirect neurological, cognitive, and behavioral effects of COVID-19 on the healthy elderly, mild-cognitive-impairment, and Alzheimer's disease populations. *Neurol Sci.* 2021;42(2):455-65. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04902-8>.

- [15] Shalash A, Roushdy T, Essam M, Fathy M, Dawood NL, Abushady EM, et al. Mental health, physical activity, and quality of life in Parkinson's disease during COVID-19 pandemic. *Mov Disord.* 2020;35(7):1097-9. <https://doi.org/10.1002/mds.28134>.
- [16] Roushdy TM, Nahas NME, Aref HM, Georgy SS, Zaki AS, Bedros RY, et al. Stroke in the time of coronavirus disease 2019: experience of two university stroke centers in Egypt. *J Stroke.* 2020;22(2):275-7. <https://doi.org/10.5853/jos.2020.01550>.
- [17] Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2020;15(7):e035653-e. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235653>.
- [18] Diaz-Segarra N, Edmond A, Kunac A, Yonclas P. COVID-19 ischemic strokes as an emerging rehabilitation population: a case series. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;99(10):876-9. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000001532>.
- [19] Schweitzer F, Kleineberg NN, Göreci Y, Onur OA, Franke C, Warnke C. Neuro-COVID-19 is more than anosmia: clinical presentation, neurodiagnostics, therapies, and prognosis. *Curr Opin Neurol.* 2021. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000930>.
- [20] Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(8):1991-5. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04547-7>.
- [21] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
- [22] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- [23] Roushdy T, Hamid E. A review on SARS-CoV-2 and stroke pathogenesis and outcome. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2021;57(1):63. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00319-y>.
- [24] Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers." *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(5):1073-85. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>.

- [25] Pereira A. Long-term neurological threats of COVID-19: a call to update the thinking about the outcomes of the coronavirus pandemic. *Front Neurol.* 2020;11:308. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00308>.
- [26] Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):114-20. <https://doi.org/10.1177/0194599820929185>.
- [27] Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26: e928996. <https://doi.org/10.12659/msm.928996>.
- [28] Septyaningtrias DE, Susilowati R. Neurological involvement of COVID-19: from neuroinvasion and neuroimmune crosstalk to long-term consequences. *Rev Neurosci.* 2021. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0092>.
- [29] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- [30] Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front Neurol.* 2020;11: 573095. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095>.
- [31] Somekh I, Yakub Hanna H, Heller E, Bibi H, Somekh E. Age-dependent sensory impairment in COVID-19 infection and its correlation with ACE2 expression. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(9):e270-2. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002817>.
- [32] Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020;6(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>.
- [33] Kumar L, Kahlon N, Jain A, Kaur J, Singh M, Pandey AK. Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;142: 110626. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110626>.
- [34] Hassett CE, Frontera JA. Neurologic aspects of coronavirus disease of 2019 infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(3):217-27. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000731>.

- [35] Vaira LA, Hopkins C, Sandison A, Manca A, Machouchas N, Turilli D, et al. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *J Laryngol Otol.* 2020;134(12):1123-7. <https://doi.org/10.1017/S0022215120002455>.
- [36] Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:928996. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>.
- [37] Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1667-71. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3>.
- [38] Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruville DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018-27. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>.
- [39] Anwar MM, Badawi AM, Eltablawy NA. Can the coronavirus infection penetrates the brain resulting in sudden anosmia followed by severe neurological disorders? *eNeurologicalSci.* 2020;21:100290. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100290>.
- [40] Morbini P, Benazzo M, Verga L, Pagella FG, Mojoli F, Bruno R, et al. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the olfactory complex in patients testing positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(10):972-3. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.2366>.
- [41] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-75. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.
- [42] Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT Findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol.* 2021;28(1):28-35. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.006>.
- [43] Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral microstructural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine.* 2020;25: 100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>.
- [44] Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Cayonu M, Kandemirli SG, Sanli AN, et al. Olfactory cleft measurements and COVID-19-re-

- lated anosmia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(6):1337-44. <https://doi.org/10.1177/0194599820965920>.
- [45] Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(9):1103-4. <https://doi.org/10.1002/alr.22593>.
- [46] Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Cutrupi S, Salzano G, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology.* 2021;59(1):21-5. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.515>.
- [47] Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2021;42(1):39-46. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04866-9>.
- [48] Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: a review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(2):69-77. <https://doi.org/10.12932/ap-030520-0826>.
- [49] Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Oto-Rhinol.* 2020;277(12):3519-23. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06102-8>.
- [50] Ramasamy K, Saniasaiya J, Abdul GN. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical manifestation of coronavirus disease 2019 in a Malaysian tertiary center. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2021;130(5):513-9. <https://doi.org/10.1177/0003489420963165>.
- [51] Printza A, Katotomichelakis M, Valsamidis K, Metallidis S, Panagopoulos P, Panopoulou M, et al. Smell and taste loss recovery time in COVID-19 patients and disease severity. *J Clin Med.* 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10050966>.
- [52] Jalessi M, Barati M, Rohani M, Amini E, Ourang A, Azad Z, et al. Frequency and outcome of olfactory impairment and sinonasal involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(9):2331-8. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04590-4>.
- [53] Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: a review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102581. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581>.

- [54] Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(4):490-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.001>.
- [55] Makaronidis J, Firman C, Magee CG, Mok J, Balogun N, Lechner M, et al. Distorted chemosensory perception and female sex associate with persistent smell and/or taste loss in people with SARS-CoV-2 antibodies: a community based cohort study investigating clinical course and resolution of acute smell and/or taste loss in people with and without SARS-CoV-2 antibodies in London, UK. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):221. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05927-w>.
- [56] Amer MA, Elsharif HS, Abdel-Hamid AS, Elzayat S. Early recovery patterns of olfactory disorders in COVID-19 patients; a clinical cohort study. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6):102725. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102725>.
- [57] Salcan İ, Karakeçili F, Salcan S, Ünver E, Akyüz S, Seçkin E, et al. Is taste and smell impairment irreversible in COVID-19 patients? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(2):411-5. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06560-0>.
- [58] Iannuzzi L, Salzo AE, Angarano G, Palmieri VO, Portincasa P, Saracino A, et al. Gaining back what is lost: recovering the sense of smell in mild to moderate patients after COVID-19. *Chem Senses.* 2020;45(9):875-81. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa066>.
- [59] Samimi Ardestani SH, Mohammadi Ardehali M, Rabbani Anari M, Rahmaty B, Erfanian R, Akbari M, et al. The coronavirus disease 2019: the prevalence, prognosis, and recovery from olfactory dysfunction (OD). *Acta Otolaryngol.* 2021;141(2):171-80. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1836397>.
- [60] Antolín-Américo D, Cubero JL, Colás C, Alobid I, Mullol J, Valero A. High frequency of smell and taste dysfunctions in allergy health care professionals suffering from COVID-19. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0670>.
- [61] Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>.
- [62] Brandão Neto D, Fornazieri MA, Dib C, Di Francesco RC, Doty RL, Voegels RL, et al. Chemosensory dysfunction in COVID-19: prevalences, recovery rates, and clinical associations on a large Brazilian sam-

- ple. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(3):512–8. <https://doi.org/10.1177/0194599820954825>.
- [63] Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2318–21. <https://doi.org/10.1111/ene.14440>.
- [64] Thakur K, Sagayaraj A, Prasad KC, Gupta A. Olfactory dysfunction in COVID-19 patients: findings from a tertiary rural centre. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02364-8>.
- [65] Reiter ER, Coelho DH, Kons ZA, Costanzo RM. Subjective smell and taste changes during the COVID-19 pandemic: Short term recovery. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6): 102639. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102639>.
- [66] Karthikeyan P, Sivanand N, Vijayan N, Latheef MN. A clinical study of smell disorders in COVID-19 patients in a tertiary care hospital in Pondicherry: a cross sectional study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02499-8>.
- [67] Chary E, Carsuzaa F, Trijolet JP, Capitaine AL, Roncato-Saberan M, Fouet K, et al. Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 Infection: a prospective multi-center study. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(5):686–93. <https://doi.org/10.1177/1945892420930954>.
- [68] Paolo G. Does COVID-19 cause permanent damage to olfactory and gustatory function? *Med Hypotheses.* 2020;143: 110086. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110086>.
- [69] Nguyen NN, Hoang VT, Lagier J-C, Raoult D, Gautret P. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(6):931–2. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.021>.
- [70] LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Berry K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):677. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06359-2>.
- [71] Biadsee A, Dagan O, Ormianer Z, Kassem F, Masarwa S, Biadsee A. Eight-month follow-up of olfactory and gustatory dysfunctions in recovered COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(4): 103065. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103065>.

- [72] Riestra-Ayora J, Yanes-Diaz J, Esteban-Sanchez J, Vaduva C, Molina-Quiros C, Larran-Jimenez A, et al. Long-term follow-up of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19: 6 months case-control study of health workers. *Eur Arch Oto-Rhinol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06764-y>.
- [73] Cousyn L, Sellem B, Palich R, Bendetowicz D, Agher R, Delorme C, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 outpatients: a prospective cohort study. *Infect Dis Now.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.03.004>.
- [74] Paderno A, Mattavelli D, Rampinelli V, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, et al. Olfactory and gustatory outcomes in COVID-19: a prospective evaluation in nonhospitalized subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(6):1144-9. <https://doi.org/10.1177/0194599820939538>.
- [75] Hopkins C, Surda P, Vaira LA, Lechien JR, Safarian M, Saussez S, et al. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2021;59(1):26-31. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.544>.
- [76] Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Salzano G, et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J Laryngol Otol.* 2020;134(8):703-9. <https://doi.org/10.1017/s0022215120001826>.
- [77] Cho RHW, To ZWH, Yeung ZWC, Tso EYK, Fung KSC, Chau SKY, et al. COVID-19 viral load in the severity of and recovery from olfactory and gustatory dysfunction. *Laryngoscope.* 2020;130(11):2680-5. <https://doi.org/10.1002/lary.29056>.
- [78] Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J, Prunier L, Cavelier G, Thill MP, et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(1):101-8. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06267-2>.
- [79] Rass V, Beer R, Josef Schiefecker A, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P, et al. Neurological outcome and quality of life three months after COVID-19: a prospective observational cohort study. *Eur J Neurol.* 2021. <https://doi.org/10.1111/ene.14803>.
- [80] Otte MS, Eckel HNC, Poluschkin L, Klussmann JP, Luers JC. Olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *Acta Otolaryngol.* 2020;140(12):1032-5. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1811999>.

- [81] Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(5): 103033. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103033>.
- [82] Singh CV, Jain S, Parveen S. The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(3): 102892. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102892>.
- [83] Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(2): 102884. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102884>.
- [84] Addison AB, Wong B, Ahmed T, Macchi A, Konstantinidis I, Huart C, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1704–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.641>.
- [85] Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10406-y>.
- [86] Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, Salazard JP, Pereira B, Dal-lal R, et al. High prevalence of headaches during covid-19 infection: a retrospective cohort study. *Headache.* 2020;60(10):2578–82. <https://doi.org/10.1111/head.13923>.
- [87] Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, Arítón DM, Lallana S, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1410–21. <https://doi.org/10.1177/0333102420965157>.
- [88] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–31. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
- [89] Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencia Á, Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Tamayo E, et al. Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: a pilot, case-control, study on 104 patients. *J Headache Pain.* 2021;22(1):51. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01268-w>.
- [90] Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical CO-

- VID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):914-21. <https://doi.org/10.1111/apa.15673>.
- [91] Pantelis C, Jayaram M, Hannan AJ, Wesselingh R, Nithianantharajah J, Wannan CMJ, et al. Neurological, neuropsychiatric and neurodevelopmental complications of COVID-19. *Aust N Z J Psychiatry.* 2020. <https://doi.org/10.1177/0004867420961472>.
- [92] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- [93] Christie DBI, Nemeč HM, Scott AM, Buchanan JT, Franklin CM, Ahmed A, et al. Early outcomes with utilization of tissue plasminogen activator in COVID-19-associated respiratory distress: a series of five cases. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(3):448-52. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002787>.
- [94] Monti G, Leggieri C, Fominskiy E, Scandroglio AM, Colombo S, Tozzi M, et al. Two-months quality of life of COVID-19 invasively ventilated survivors; an Italian single-center study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021. <https://doi.org/10.1111/aas.13812>.
- [95] Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: a COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE.* 2021;16(2): e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
- [96] McLoughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(5):857-62. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00353-8>.
- [97] Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416-27. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00084-5).
- [98] van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.

- [99] Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>.
- [100] Olezene CS, Hansen E, Steere HK, Giacino JT, Polich GR, Borg-Stein J, et al. Functional outcomes in the inpatient rehabilitation setting following severe COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2021;16(3):0248824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248824>.
- [101] Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Kuchel GA, et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK biobank community cohort. *J Gerontol A*. 2020;75(11):2231–2. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>.
- [102] Wen Y, Yang S, Liu R, Simpkins JW. Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Res*. 2004;1022(1–2):30–8. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.106>.
- [103] Cavalagli A, Peiti G, Conti C, Penati R, Vavassori F, Taveggia G. Cranial nerves impairment in post-acute oropharyngeal dysphagia after COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(6):853–7. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.20.06452-7>.
- [104] Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, Roed C, Mens H, Russell L, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10380-x>.
- [105] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–32. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8).
- [106] Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559–61. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>.
- [107] Akhtar N, Abid FB, Kamran S, Singh R, Imam Y, AlJerd S, et al. Characteristics and comparison of 32 COVID-19 and non-COVID-19 ischemic strokes and historical stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(1):105435. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105435>.
- [108] Wu Y, Chen F, Wang Z, Feng W, Liu Y, Wang Y, et al. Reductions in hospital admissions and delays in acute stroke care during the pandemic of COVID-19. *Front Neurol*. 2020;11: 584734. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.584734>.

- [109] Leta V, Rodríguez-Violante M, Abundes A, Rukavina K, Teo JT, Falup-Pecurariu C, et al. Parkinson's disease and post-COVID-19 syndrome: the Parkinson's long-COVID spectrum. *Mov Disord.* 2021;36(6):1287-9. <https://doi.org/10.1002/mds.28622>.
- [110] Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268(4):1133-70. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
- [111] Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):751-6. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324837>.
- [112] Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(7):1491-4. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>.
- [113] Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-83. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>.

8 – COMPLICAZIONI SANITARIE DELLA LONG-COVID E POST-COVID: REVISIONE AGGIORNATA SULLE CONDIZIONI CLINICHE E I LORO POSSIBILI MECCANISMI MOLECOLARI

- [1] Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 588, E6.
- [2] Fauci, A.S.; Lane, H.C.; Redfield, R.R. Covid-19—Navigating the uncharted. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1268–1269.
- [3] WHO. Coronavirus Disease (Covid-2019) Situation Report—163. 2020. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332971/nCoVsitrep01Jul2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed on 1 April 2021).

- [4] 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. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 727–733.
- [5] Khan, M.; Khan, H.; Khan, S.; Nawaz, M. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (Covid-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: A single-centre study. *J. Med. Microbiol.* **2020**, *69*, 1114–1123.
- [6] Pandey, P.; Agarwal, S.; Rajkumar. Lung pathology in Covid-19: A systematic review. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* **2020**, *10*, 226–233.
- [7] Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 811–818.
- [8] Meiler, S.; Hamer, O.W.; Schaible, J.; Zeman, F.; Zorger, N.; Kleine, H.; Rennert, J.; Stroszczynski, C.; Poschenrieder, F. Computed tomography characterization and outcome evaluation of Covid-19 pneumonia complicated by venous thromboembolism. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0242475.
- [9] Leung, T.Y.M.; Chan, A.Y.L.; Chan, E.W.; Chan, V.K.Y.; Chui, C.S.L.; Cowling, B.J.; Gao, L.; Ge, M.Q.; Hung, I.F.N.; Ip, M.S.M.; et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of Covid-19: A rapid review. *Emerg. Microbes Infect.* **2020**, *9*, 2190–2199.
- [10] Vitiello, A.; Ferrara, F. Pharmacological agents to therapeutic treatment of cardiac injury caused by Covid-19. *Life Sci.* **2020**, *262*, 118510.
- [11] Andrade, B.S.; Rangel, F.S.; Santos, N.O.; Freitas, A.D.S.; Soares, W.R.A.; Siqueira, S.; Barh, D.; Goes-Neto, A.; Birbrair, A.; Azevedo, V.A.C. Repurposing approved drugs for guiding Covid-19 prophylaxis: A systematic review. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 590598.
- [12] Jin, Y.; Ji, W.; Yang, H.; Chen, S.; Zhang, W.; Duan, G. Endothelial activation and dysfunction in Covid-19: From basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal. Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 293.
- [13] Giustino, G.; Pinney, S.P.; Lala, A.; Reddy, V.Y.; Johnston-Cox, H.A.; Mechanick, J.I.; Halperin, J.L.; Fuster, V. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: Jacc focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 2011–2023.
- [14] Teuwen, L.A.; Geldhof, V.; Pasut, A.; Carmeliet, P. Covid-19: The vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 389–391.

- [15] Grosse, C.; Grosse, A.; Salzer, H.J.F.; Dunser, M.W.; Motz, R.; Langer, R. Analysis of cardiopulmonary findings in Covid-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc. Pathol.* **2020**, *49*, 107263.
- [16] Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; the Northwell, C.-R.C.; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with Covid-19 in the new york city area. *JAMA* **2020**, *323*, 2052–2059.
- [17] Najafi, S.; Rajaei, E.; Moallemian, R.; Nokhostin, F. The potential similarities of Covid-19 and autoimmune disease pathogenesis and the rapetic options: New insights approach. *Clin. Rheumatol.* **2020**, *39*, 3223–3235.
- [18] Liu, P.P.; Blet, A.; Smyth, D.; Li, H. The science underlying Covid-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation* **2020**, *142*, 68–78.
- [19] Palaskas, N.L.; Koutroumpakis, E.; Deswal, A. Covid-19 and cardiovascular health among patients with cancer. *Curr. Cardiol. Rep.* **2020**, *22*, 171.
- [20] Escher, R.; Breakey, N.; Lammle, B. Severe Covid-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb. Res.* **2020**, *190*, 62.
- [21] Varga, Z.; Flammer, A.J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A.S.; Mehra, M.R.; Schuepbach, R.A.; Ruschitzka, F.; Moch, H. Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *Lancet* **2020**, *395*, 1417–1418.
- [22] Gheblawi, M.; Wang, K.; Viveiros, A.; Nguyen, Q.; Zhong, J.C.; Turner, A.J.; Raizada, M.K.; Grant, M.B.; Oudit, G.Y. Angiotensin-converting enzyme 2: Sars-cov-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ace2. *Circ. Res.* **2020**, *126*, 1456–1474.
- [23] Oudit, G.Y.; Kassiri, Z.; Jiang, C.; Liu, P.P.; Poutanen, S.M.; Penninger, J.M.; Butany, J. Sars-coronavirus modulation of myocardial ace2 expression and inflammation in patients with sars. *Eur. J. Clin. Investig.* **2009**, *39*, 618–625.
- [24] Hamming, I.; Cooper, M.E.; Haagmans, B.L.; Hooper, N.M.; Korstanje, R.; Osterhaus, A.D.; Timens, W.; Turner, A.J.; Navis, G.; van Goor, H. The emerging role of ace2 in physiology and disease. *J. Pathol.* **2007**, *212*, 1–11.

- [25] Chansrichavala, P.; Chantharaksri, U.; Sritara, P.; Chaiyaraj, S.C. Atorvastatin attenuates tlr4-mediated nf-kappab activation in a myd88-dependent pathway. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* **2009**, *27*, 49–57.
- [26] Sheahan, T.; Morrison, T.E.; Funkhouser, W.; Uematsu, S.; Akira, S.; Baric, R.S.; Heise, M.T. Myd88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted sars-cov. *PLoS Pathog.* **2008**, *4*, e1000240.
- [27] DeDiego, M.L.; Nieto-Torres, J.L.; Regla-Nava, J.A.; Jimenez-Guardeño, J.M.; Fernandez-Delgado, R.; Fett, C.; Castano-Rodriguez, C.; Perlman, S.; Enjuanes, L. Inhibition of nf-kappab-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J. Virol.* **2014**, *88*, 913–924.
- [28] Rios, J.L. Effects of triterpenes on the immune system. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *128*, 1–14.
- [29] Gaestel, M.; Kotlyarov, A.; Kracht, M. Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 480–499.
- [30] Barh, D.; Tiwari, S.; Andrade, B.S.; Weener, M.E.; Goes-Neto, A.; Azevedo, V.; Ghosh, P.; Blum, K.; Ganguly, N.K. A novel multi-omics-based highly accurate prediction of symptoms, comorbid conditions, and possible long-term complications of Covid-19. *Mol. Omics* **2021**.
- [31] Baas, J.; Schotten, M.; Plume, A.; Côté, G.; Karimi, R. Scopus as a curated, high-quality bibliometric data source for academic research in quantitative science studies. *Quant. Sci. Stud.* **2020**, *1*, 377–386.
- [32] Ballew, B.S. Elsevier's scopus® database. *J. Electron. Resour. Med. Librar.* **2009**, *6*, 245–252.
- [33] Canas, C.A. The triggering of post-Covid-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med. Hypotheses* **2020**, *145*, 110345.
- [34] Loarce-Martos, J.; Garcia-Fernandez, A.; Lopez-Gutierrez, F.; Garcia-Garcia, V.; Calvo-Sanz, L.; Del Bosque-Granero, I.; Teran-Tinedo, M.A.; Boteanu, A.; Bachiller-Corral, J.; Vazquez-Diaz, M. High rates of severe disease and death due to sars-cov-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: A descriptive study. *Rheumatol. Int.* **2020**, *40*, 2015–2021.

- [35] Carrillo-Larco, R.M.; Altez-Fernandez, C.; Ravaglia, S.; Vizcarra, J.A. Covid-19 and guillain-barre syndrome: A systematic review of case reports. *Wellcome Open Res.* **2020**, *5*, 107.
- [36] Dhanalakshmi, K.; Venkataraman, A.; Balasubramanian, S.; Madhusudan, M.; Amperayani, S.; Putilibai, S.; Sadasivam, K.; Ramachandran, B.; Ramanan, A.V. Epidemiological and clinical profile of pediatric inflammatory multisystem syndrome—Temporally associated with sars-cov-2 (pims-ts) in indian children. *Indian Pediatr.* **2020**, *57*, 1010–1014.
- [37] Sedaghat, Z.; Karimi, N. Guillain barre syndrome associated with Covid-19 infection: A case report. *J. Clin. Neurosci.* **2020**, *76*, 233–235.
- [38] Garcia-Manzanedo, S.; Lopez de la Oliva Calvo, L.; Ruiz Alvarez, L. Guillain-barre syndrome after Covid-19 infection. *Med. Clin.* **2020**, *155*, 366.
- [39] Ferri, C.; Giuggioli, D.; Raimondo, V.; L'Andolina, M.; Tavoni, A.; Cecchetti, R.; Guiducci, S.; Ursini, F.; Caminiti, M.; Varcasia, G.; et al. Covid-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: Report of a large italian patients series. *Clin. Rheumatol.* **2020**, *39*, 3195–3204.
- [40] Veenstra, J.; Buechler, C.R.; Robinson, G.; Chapman, S.; Adelman, M.; Tisack, A.; Dimitrion, P.; Todter, E.; Kohen, L.; Lim, H.W. Antecedent immunosuppressive therapy for immune-mediated inflammatory diseases in the setting of a Covid-19 outbreak. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2020**, *83*, 1696–1703.
- [41] Pablos, J.L.; Galindo, M.; Carmona, L.; Lledo, A.; Retuerto, M.; Blanco, R.; Gonzalez-Gay, M.A.; Martinez-Lopez, D.; Castrejon, I.; Alvaro-Gracia, J.M.; et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with Covid-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: A multicentric matched cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* **2020**, *79*, 1544–1549.
- [42] Haberman, R.H.; Castillo, R.; Chen, A.; Yan, D.; Ramirez, D.; Sekar, V.; Lesser, R.; Solomon, G.; Neimann, A.L.; Blank, R.B.; et al. Covid-19 in patients with inflammatory arthritis: A prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 1981–1989.
- [43] Hassen, L.M.; Almaghlouth, I.A.; Hassen, I.M.; Daghestani, M.H.; Almohisen, A.A.; Alqurtas, E.M.; Alkhalaf, A.; Bedaiwi, M.K.; Omair, M.A.; Almogairen, S.M.; et al. Impact of Covid-19 outbreak on rheumatic patients' perceptions and behaviors: A cross-sectional study. *Int. J. Rheum. Dis.* **2020**, *23*, 1541–1549.

- [44] Sadanandam, A.; Bopp, T.; Dixit, S.; Knapp, D.; Emperumal, C.P.; Vergidis, P.; Rajalingam, K.; Melcher, A.; Kannan, N. A blood transcriptome-based analysis of disease progression, immune regulation, and symptoms in coronavirus-infected patients. *Cell Death Discov.* **2020**, *6*, 141.
- [45] Goncalves, L.F.; Gonzales, A.I.; Patatt, F.S.A.; Paiva, K.M.; Haas, P. Kawasaki and Covid-19 disease in children: A systematic review. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2020**, *66* (Suppl. S2), 136–142.
- [46] Shah, S.; Danda, D.; Kavadihanda, C.; Das, S.; Adarsh, M.B.; Negi, V.S. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of sars-cov-2 infection and its treatment. *Rheumatol. Int.* **2020**, *40*, 1539–1554.
- [47] Zachariah, U.; Nair, S.C.; Goel, A.; Balasubramanian, K.A.; Mackie, I.; Elias, E.; Eapen, C.E. Targeting raised von willebrand factor levels and macrophage activation in severe Covid-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. *Thromb. Res.* **2020**, *192*, 2.
- [48] Aird, W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: Ii. Representative vascular beds. *Circ. Res.* **2007**, *100*, 174–190.
- [49] Boisrame-Helms, J.; Kremer, H.; Schini-Kerth, V.; Meziani, F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **2013**, *11*, 150–160.
- [50] Cobos-Siles, M.; Cubero-Morais, P.; Arroyo-Jimenez, I.; Rey-Hernandez, M.; Hernandez-Gomez, L.; Vargas-Parra, D.J.; Gonzalez-Fernandez, M.; Cazorla-Gonzalez, M.; Gabella-Martin, M.; Ruiz-Albi, T.; et al. Cause-specific death in hospitalized individuals infected with sars-cov-2: More than just acute respiratory failure or thromboembolic events. *Intern. Emerg. Med.* **2020**, *15*, 1533–1544.
- [51] D'Errico, S.; Zanon, M.; Montanaro, M.; Radaelli, D.; Sessa, F.; Di Mizio, G.; Montana, A.; Corrao, S.; Salerno, M.; Pomara, C. More than pneumonia: Distinctive features of sars-cov-2 infection. From autopsy findings to clinical implications: A systematic review. *Microorganisms* **2020**, *8*, 1642.
- [52] Shi, S.; Qin, M.; Cai, Y.; Liu, T.; Shen, B.; Yang, F.; Cao, S.; Liu, X.; Xiang, Y.; Zhao, Q.; et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 2070–2079.
- [53] Peiris, J.S.; Lai, S.T.; Poon, L.L.; Guan, Y.; Yam, L.Y.; Lim, W.; Nicholls, J.; Yee, W.K.; Yan, W.W.; Cheung, M.T.; et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* **2003**, *361*, 1319–1325.

- [54] Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, china. *JAMA* **2020**, *323*, 1061–1069.
- [55] Al-Khawaga, S.; Abdelalim, E.M. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: An emerging therapeutic option for Covid-19 patients. *Stem Cell Res. Ther.* **2020**, *11*, 437.
- [56] Piazza, G.; Campia, U.; Hurwitz, S.; Snyder, J.E.; Rizzo, S.M.; Pfeferman, M.B.; Morrison, R.B.; Leiva, O.; Fanikos, J.; Nauffal, V.; et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with Covid-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 2060–2072.
- [57] Sakr, Y.; Giovini, M.; Leone, M.; Pizzilli, G.; Kortgen, A.; Bauer, M.; Tonetti, T.; Duclos, G.; Zieleskiewicz, L.; Buschbeck, S.; et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (Covid-19) pneumonia: A narrative review. *Ann. Intensive Care* **2020**, *10*, 124.
- [58] Sidarta-Oliveira, D.; Jara, C.P.; Ferruzzi, A.J.; Skaf, M.S.; Velander, W.H.; Araujo, E.P.; Velloso, L.A. Sars-cov-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 19522.
- [59] Fujii, H.; Tsuji, T.; Yuba, T.; Tanaka, S.; Suga, Y.; Matsuyama, A.; Omura, A.; Shiotsu, S.; Takumi, C.; Ono, S.; et al. High levels of anti-ssa/ro antibodies in Covid-19 patients with severe respiratory failure: A case-based review: High levels of anti-ssa/ro antibodies in Covid-19. *Clin. Rheumatol.* **2020**, *39*, 3171–3175.
- [60] Ooi, M.W.X.; Rajai, A.; Patel, R.; Gerova, N.; Godhamgaonkar, V.; Liong, S.Y. Pulmonary thromboembolic disease in Covid-19 patients on ct pulmonary angiography—Prevalence, pattern of disease and relationship to d-dimer. *Eur. J. Radiol.* **2020**, *132*, 109336.
- [61] Uppuluri, E.M.; Shapiro, N.L. Development of pulmonary embolism in a nonhospitalized patient with Covid-19 who did not receive venous thromboembolism prophylaxis. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2020**, *77*, 1957–1960.
- [62] Pisano, T.J.; Joki, J.; Hon, B.; Cuccurullo, S. Pulmonary embolism after acute spinal cord injury and Covid-19. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **2020**, *99*, 982–985.
- [63] George, P.M.; Barratt, S.L.; Condliffe, R.; Desai, S.R.; Devaraj, A.; Forrest, I.; Gibbons, M.A.; Hart, N.; Jenkins, R.G.; McAuley, D.F.; et al. Respiratory follow-up of patients with Covid-19 pneumonia. *Thorax* **2020**, *75*, 1009–1016.

- [64] Van Kruijsdijk, R.C.; de Jong, P.A.; Abrahams, A.C. Pulmonary vein thrombosis in Covid-19. *BMJ Case Rep.* **2020**, *13*, e239986.
- [65] Korkmaz, B.; Lesner, A.; Marchand-Adam, S.; Moss, C.; Jenne, D.E. Lung protection by cathepsin c inhibition: A new hope for Covid-19 and ards? *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13258–13265.
- [66] Pillai, P.; Joseph, J.P.; Fadzillah, N.H.M.; Mahmod, M. Covid-19 and major organ thromboembolism: Manifestations in neurovascular and cardiovascular systems. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2021**, *30*, 105427.
- [67] Khan, M.Z.; Jamal, Y.; Sutton, B.; Rauf, F. Venous thromboembolism in patients with Covid-19 and correlation with d-dimers: A single-centre experience. *BMJ Open Respir. Res.* **2020**, *7*, e000779.
- [68] Ackermann, M.; Verleden, S.E.; Kuehnel, M.; Haverich, A.; Welte, T.; Laenger, F.; Vanstapel, A.; Werlein, C.; Stark, H.; Tzankov, A.; et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 120–128.
- [69] Tanaka, T.; Narazaki, M.; Kishimoto, T. Immunotherapeutic implications of il-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* **2016**, *8*, 959–970.
- [70] Booth, C.M.; Matukas, L.M.; Tomlinson, G.A.; Rachlis, A.R.; Rose, D.B.; Dwosh, H.A.; Walmsley, S.L.; Mazzulli, T.; Avendano, M.; Derkach, P.; et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with Sars in the greater Toronto area. *JAMA* **2003**, *289*, 2801–2809.
- [71] Badawi, A.; Ryou, S.G. Prevalence of comorbidities in the middle east respiratory syndrome coronavirus (mers-cov): A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **2016**, *49*, 129–133.
- [72] Smeeth, L.; Thomas, S.L.; Hall, A.J.; Hubbard, R.; Farrington, P.; Vallance, P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 2611–2618.
- [73] Li, B.; Yang, J.; Zhao, F.; Zhi, L.; Wang, X.; Liu, L.; Bi, Z.; Zhao, Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on Covid-19 in china. *Clin. Res. Cardiol.* **2020**, *109*, 531–538.
- [74] Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial, I. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation* **2018**, *138*, e618–e651.

- [75] Van de Veerdonk, F.L.; Netea, M.G.; Dinarello, C.A.; Joosten, L.A. Inflammasome activation and il-1beta and il-18 processing during infection. *Trends Immunol.* **2011**, *32*, 110-116.
- [76] Vallance, P.; Collier, J.; Bhagat, K. Infection, inflammation, and infarction: Does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* **1997**, *349*, 1391-1392.
- [77] Bermejo-Martin, J.F.; Almansa, R.; Torres, A.; Gonzalez-Rivera, M.; Kelvin, D.J. Covid-19 as a cardiovascular disease: The potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Res.* **2020**, *116*, e132-e133.
- [78] Sarkisian, L.; Saaby, L.; Poulsen, T.S.; Gerke, O.; Jangaard, N.; Hosbond, S.; Diederichsen, A.C.; Thygesen, K.; Mickley, H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am. J. Med.* **2016**, *129*, 446.e5-446.e21.
- [79] Teixeira, R.; Santos, M.; Gil, V. Covid-19 and cardiovascular comorbidities: An update. *Rev. Port. Cardiol.* **2020**, *39*, 417-419.
- [80] Moderato, L.; Monello, A.; Lazzeroni, D.; Binno, S.; Giacalone, R.; Ferraro, S.; Piepoli, M.F.; Villani, G.Q. Takotsubo syndrome during sars-cov-2 pneumonia: A possible cardiovascular complication. *G. Ital. Cardiol.* **2020**, *21*, 417-420.
- [81] Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; Xie, C.; Ma, K.; Shang, K.; Wang, W.; et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (Covid-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 762-768.
- [82] Hobai, I.A.; Edgecomb, J.; LaBarge, K.; Colucci, W.S. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy. *Shock* **2015**, *43*, 3-15.
- [83] Reynolds, H.R.; Adhikari, S.; Pulgarin, C.; Troxel, A.B.; Iturrate, E.; Johnson, S.B.; Hausvater, A.; Newman, J.D.; Berger, J.S.; Bangalore, S.; et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2441-2448.
- [84] Scott, A.J.; O'Dea, K.P.; O'Callaghan, D.; Williams, L.; Dokpesi, J.O.; Tatton, L.; Handy, J.M.; Hogg, P.J.; Takata, M. Reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase mediate tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (tace/adam-17) activation in primary human monocytes. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 35466-35476.

- [85] Patel, V.B.; Clarke, N.; Wang, Z.; Fan, D.; Parajuli, N.; Basu, R.; Putko, B.; Kassiri, Z.; Turner, A.J.; Oudit, G.Y. Angiotensin ii induced proteolytic cleavage of myocardial ace2 is mediated by tace/adam-17: A positive feedback mechanism in the ras. *J. Mol. Cell Cardiol.* **2014**, *66*, 167-176.
- [86] Tavazzi, G.; Pellegrini, C.; Maurelli, M.; Belliato, M.; Sciutti, F.; Botazzi, A.; Sepe, P.A.; Resasco, T.; Camporotondo, R.; Bruno, R.; et al. Myocardial localization of coronavirus in Covid-19 cardiogenic shock. *Eur. J. Heart Fail.* **2020**, *22*, 911-915.
- [87] Wenzel, P.; Kopp, S.; Gobel, S.; Jansen, T.; Geyer, M.; Hahn, F.; Kreitner, K.F.; Escher, F.; Schultheiss, H.P.; Munzel, T. Evidence of sars-cov-2 mrna in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for Covid-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc. Res.* **2020**, *116*, 1661-1663.
- [88] Chen, R.; Yu, Y.L.; Li, W.; Liu, Y.; Lu, J.X.; Chen, F.; Zhou, Q.; Xia, Z.Y.; Gao, L.; Meng, Q.T.; et al. Gastrointestinal symptoms associated with unfavorable prognosis of Covid-19 patients: A retrospective study. *Front. Med.* **2020**, *7*, 608259.
- [89] Zhang, L.B.; Pang, R.R.; Qiao, Q.H.; Wang, Z.H.; Xia, X.Y.; Wang, C.J.; Xu, X.L. Successful recovery of Covid-19-associated recurrent diarrhea and gastrointestinal hemorrhage using convalescent plasma. *Mil. Med. Res.* **2020**, *7*, 45.
- [90] Zhong, P.; Xu, J.; Yang, D.; Shen, Y.; Wang, L.; Feng, Y.; Du, C.; Song, Y.; Wu, C.; Hu, X.; et al. Covid-19-associated gastrointestinal and liver injury: Clinical features and potential mechanisms. *Signal. Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 256.
- [91] Bilal, M.; Sawhney, M.S.; Feuerstein, J.D. Coronavirus disease-2019: Implications for the gastroenterologist. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2021**, *37*, 23-29.
- [92] Martin, T.A.; Wan, D.W.; Hajifathalian, K.; Tewani, S.; Shah, S.L.; Mehta, A.; Kaplan, A.; Ghosh, G.; Choi, A.J.; Krisko, T.I.; et al. Gastrointestinal bleeding in patients with coronavirus disease 2019: A matched case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* **2020**, *115*, 1609-1616.
- [93] Abdelmohsen, M.A.; Alkandari, B.M.; Gupta, V.K.; ElBeheiry, A.A. Diagnostic value of abdominal sonography in confirmed Covid-19 intensive care patients. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* **2020**, *51*, 1-7.
- [94] Villapol, S. Gastrointestinal symptoms associated with Covid-19: Impact on the gut microbiome. *Transl. Res.* **2020**, *226*, 57-69.

- [95] Vodnar, D.C.; Mitrea, L.; Teleky, B.E.; Szabo, K.; Calinoiu, L.F.; Nemes, S.A.; Martau, G.A. Coronavirus disease (Covid-19) caused by (sars-cov-2) infections: A real challenge for human gut microbiota. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, 575559.
- [96] Weber, T.K.; Leandro-Merhi, V.A.; Bernasconi, I.; Oliveira, M.R.M. Nutritional therapy in hospital care of in-patients with Covid-19: Evidence, consensus and practice guidelines. *Rev. Nutr.* **2020**, e200212.
- [97] Dong, Z.Y.; Xiang, B.J.; Jiang, M.; Sun, M.J.; Dai, C. The prevalence of gastrointestinal symptoms, abnormal liver function, digestive system disease and liver disease in Covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* **2021**, *55*, 67–76.
- [98] Wang, J.G.; Cui, H.R.; Tang, H.B.; Deng, X.L. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 17846.
- [99] Ye, Q.; Wang, B.; Zhang, T.; Xu, J.; Shang, S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with Covid-19. *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2020**, *319*, G245–G252.
- [100] Ramanathan, M.; Chueng, T.; Fernandez, E.; Gonzales-Zamora, J. Concomitant renal and splenic infarction as a complication of Covid-19: A case report and literature review. *Infect Med.* **2020**, *28*, 611–615.
- [101] Acharya, S.; Anwar, S.; Siddiqui, F.S.; Shabih, S.; Manchandani, U.; Dalezman, S. Renal artery thrombosis in Covid-19. *IDCases* **2020**, *22*, e00968.
- [102] Idilman, I.S.; Telli Dizman, G.; Ardali Duzgun, S.; Irmak, I.; Karcaaltincaba, M.; Inkaya, A.C.; Demirkazik, F.; Durhan, G.; Gulsun Akpınar, M.; Ariyurek, O.M.; et al. Lung and kidney perfusion deficits diagnosed by dual-energy computed tomography in patients with Covid-19-related systemic microangiopathy. *Eur. Radiol.* **2021**, *31*, 1090–1099.
- [103] Trottein, F.; Sokol, H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a sars-cov-2 infection. *Cell Rep.* **2020**, *32*, 107915.
- [104] Singh, A.K.; Bhushan, B.; Maurya, A.; Mishra, G.; Singh, S.K.; Awasthi, R. Novel coronavirus disease 2019 (Covid-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol. Ther.* **2020**, *33*, e13591.
- [105] Sanghvi, A.R. Covid-19: An overview for dermatologists. *Int. J. Dermatol.* **2020**, *59*, 1437–1449.

- [106] Zahedi Niaki, O.; Anadkat, M.J.; Chen, S.T.; Fox, L.P.; Harp, J.; Micheletti, R.G.; Nambudiri, V.E.; Pasieka, H.B.; Shinohara, M.M.; Rosenbach, M.; et al. Navigating immunosuppression in a pandemic: A guide for the dermatologist from the covid task force of the medical dermatology society and society of dermatology hospitalists. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2020**, *83*, 1150–1159.
- [107] Bonometti, R.; Sacchi, M.C.; Stobbione, P.; Lauritano, E.C.; Tamiazzo, S.; Marchegiani, A.; Novara, E.; Molinaro, E.; Benedetti, I.; Massone, L.; et al. The first case of systemic lupus erythematosus (sle) triggered by Covid-19 infection. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2020**, *24*, 9695–9697.
- [108] Gokhale, Y.; Patankar, A.; Holla, U.; Shilke, M.; Kalekar, L.; Karnik, N.D.; Bidichandani, K.; Baveja, S.; Joshi, A. Dermatomyositis during Covid-19 pandemic (a case series): Is there a cause effect relationship? *J. Assoc. Physicians India* **2020**, *68*, 20–24.
- [109] Nigro, E.; Polito, R.; Alfieri, A.; Mancini, A.; Imperlini, E.; Elce, A.; Krustup, P.; Orru, S.; Buono, P.; Daniele, A. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with Covid-19. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2020**, *120*, 2569–2582.
- [110] Li, Y.C.; Bai, W.Z.; Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of sars-cov2 may play a role in the respiratory failure of Covid-19 patients. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 552–555.
- [111] Disser, N.P.; De Micheli, A.J.; Schonk, M.M.; Konnaris, M.A.; Piacentini, A.N.; Edon, D.L.; Toresdahl, B.G.; Rodeo, S.A.; Casey, E.K.; Mendias, C.L. Musculoskeletal consequences of Covid-19. *J. Bone Joint Surg. Am.* **2020**, *102*, 1197–1204.
- [112] Greve, J.M.D.; Brech, G.C.; Quintana, M.; Soares, A.L.S.; Alonso, A.C. Impacts of Covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. *Rev. Bras. Med. Esporte* **2020**, *26*, 4.
- [113] Townsend, L.; Dyer, A.H.; Jones, K.; Dunne, J.; Mooney, A.; Gaffney, F.; O'Connor, L.; Leavy, D.; O'Brien, K.; Dowds, J.; et al. Persistent fatigue following sars-cov-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0240784.
- [114] Lau, H.M.; Lee, E.W.; Wong, C.N.; Ng, G.Y.; Jones, A.Y.; Hui, D.S. The impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2005**, *86*, 1134–1140.
- [115] McCray, P.B., Jr.; Pewe, L.; Wohlford-Lenane, C.; Hickey, M.; Manzel, L.; Shi, L.; Netland, J.; Jia, H.P.; Halabi, C.; Sigmund, C.D.; et al. Le-

- thal infection of k18-hace2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* **2007**, *81*, 813–821.
- [116] Gumucio, J.P.; Qasawa, A.H.; Ferrara, P.J.; Malik, A.N.; Funai, K.; McDonagh, B.; Mendias, C.L. Reduced mitochondrial lipid oxidation leads to fat accumulation in myosteatosis. *FASEB J.* **2019**, *33*, 7863–7881.
- [117] Mendias, C.L.; Roche, S.M.; Harning, J.A.; Davis, M.E.; Lynch, E.B.; Sibilsky Enselman, E.R.; Jacobson, J.A.; Claflin, D.R.; Calve, S.; Bedi, A. Reduced muscle fiber force production and disrupted myofibril architecture in patients with chronic rotator cuff tears. *J. Shoulder Elbow Surg.* **2015**, *24*, 111–119.
- [118] Leung, T.W.; Wong, K.S.; Hui, A.C.; To, K.F.; Lai, S.T.; Ng, W.F.; Ng, H.K. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: A postmortem case series. *Arch. Neurol.* **2005**, *62*, 1113–1117.
- [119] Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, china. *JAMA Neurol.* **2020**, *77*, 683–690.
- [120] Favas, T.T.; Dev, P.; Chaurasia, R.N.; Chakravarty, K.; Mishra, R.; Joshi, D.; Mishra, V.N.; Kumar, A.; Singh, V.K.; Pandey, M.; et al. Neurological manifestations of Covid-19: A systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol. Sci.* **2020**, *41*, 3437–3470.
- [121] Rhea, E.M.; Logsdon, A.F.; Hansen, K.M.; Williams, L.M.; Reed, M.J.; Baumann, K.K.; Holden, S.J.; Raber, J.; Banks, W.A.; Erickson, M.A. The s1 protein of sars-cov-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat. Neurosci.* **2021**, *24*, 368–378.
- [122] Saniasiaya, J. Hearing loss in sars-cov-2: What do we know? *Ear Nose Throat J.* **2021**, *100*, 152S–154S.
- [123] Samaranyake, L.P.; Fakhruddin, K.S.; Panduwawala, C. Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review. *Acta Odontol. Scand.* **2020**, *78*, 467–473.
- [124] Almufarrij, I.; Uus, K.; Munro, K.J. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *Int. J. Audiol.* **2020**, *59*, 487–491.
- [125] Karimi-Galougahi, M.; Naeini, A.S.; Raad, N.; Mikaniki, N.; Ghorbani, J. Vertigo and hearing loss during the Covid-19 pandemic—Is there an association? *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **2020**, *40*, 463–465.

- [126] Salari, M.; Etemadifar, M.; Gharagozli, K.; Etemad, K.; Ashrafi, F.; Ashourizadeh, H. Incidence of anxiety in epilepsy during coronavirus disease (Covid-19) pandemic. *Epilepsy Behav.* 2020, 112, 107442.
- [127] Monti, G.; Giovannini, G.; Marudi, A.; Bedin, R.; Melegari, A.; Simone, A.M.; Santangelo, M.; Pignatti, A.; Bertellini, E.; Trenti, T.; et al. Anti-nmda receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in Covid-19. *Seizure* 2020, 81, 18–20.
- [128] Sripadma, P.V.; Rai, A.; Wadhwa, C. Postpartum atypical posterior reversible encephalopathy syndrome in a Covid-19 patient—An obstetric emergency. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020, 29, 105357.
- [129] Lee, K.W.; Yusof Khan, A.H.K.; Ching, S.M.; Chia, P.K.; Loh, W.C.; Abdul Rashid, A.M.; Baharin, J.; Inche Mat, L.N.; Wan Sulaiman, W.A.; Devaraj, N.K.; et al. Stroke and novel coronavirus infection in humans: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 2020, 11, 579070.
- [130] Tu, T.M.; Goh, C.; Tan, Y.K.; Leow, A.S.; Pang, Y.Z.; Chien, J.; Shafi, H.; Chan, B.P.; Hui, A.; Koh, J.; et al. Cerebral venous thrombosis in patients with Covid-19 infection: A case series and systematic review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020, 29, 105379.
- [131] Yamakawa, M.; Kuno, T.; Mikami, T.; Takagi, H.; Gronseth, G. Clinical characteristics of stroke with Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020, 29, 105288.
- [132] Frisullo, G.; Bellavia, S.; Scala, I.; Piano, C.; Morosetti, R.; Brunetti, V.; Calabresi, P.; Della Marca, G. Stroke and covid19: Not only a large-vessel disease. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020, 29, 105074.
- [133] Dakay, K.; Cooper, J.; Bloomfield, J.; Overby, P.; Mayer, S.A.; Nuoman, R.; Sahni, R.; Gulko, E.; Kaur, G.; Santarelli, J.; et al. Cerebral venous sinus thrombosis in Covid-19 infection: A case series and review of the literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021, 30, 105434.
- [134] Asif, R.; O'Mahony, M.S. Rare complication of Covid-19 presenting as isolated headache. *BMJ Case Rep.* 2020, 13, e239275.
- [135] Paliogiannis, P.; Mangoni, A.A.; Dettori, P.; Nasrallah, G.K.; Pintus, G.; Zinellu, A. D-dimer concentrations and Covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health* 2020, 8, 432.
- [136] Bareeqa, S.B.; Ahmed, S.I.; Samar, S.S.; Yasin, W.; Zehra, S.; Mone-se, G.M.; Gouthro, R.V. Prevalence of depression, anxiety and stress in china during Covid-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. *Int. J. Psychiatry Med.* 2020.

- [137] Burhamah, W.; AlKhayyat, A.; Oroszlanyova, M.; AlKenane, A.; Almansouri, A.; Behbehani, M.; Karimi, N.; Jafar, H.; AlSuwaidan, M. The psychological burden of the Covid-19 pandemic and associated lockdown measures: Experience from 4000 participants. *J. Affect. Disord.* **2020**, *277*, 977–985.
- [138] Luo, M.; Guo, L.; Yu, M.; Jiang, W.; Wang, H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (Covid-19) on medical staff and general public—A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* **2020**, *291*, 113190.
- [139] Silva, D.F.O.; Cobucci, R.N.; Soares-Rachetti, V.P.; Lima, S.; Andrade, F.B. Prevalence of anxiety among health professionals in times of Covid-19: A systematic review with meta-analysis. *Cien Saude Colet* **2021**, *26*, 693–710.
- [140] Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 844–847.
- [141] Thachil, J. The versatile heparin in Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1020–1022.
- [142] Vinayagam, S.; Sattu, K. Sars-cov-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci.* **2020**, *260*, 118431.
- [143] Iba, T.; Connors, J.M.; Levy, J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of Covid-19. *Inflamm. Res.* **2020**, *69*, 1181–1189.
- [144] Vernuccio, F.; Lombardo, F.P.; Cannella, R.; Panzuto, F.; Giambelluca, D.; Arzanauskaite, M.; Midiri, M.; Cabassa, P. Thromboembolic complications of Covid-19: The combined effect of a pro-coagulant pattern and an endothelial thrombo-inflammatory syndrome. *Clin. Radiol.* **2020**, *75*, 804–810.
- [145] Ma, J.; Bai, J. Protective effects of heparin on endothelial cells in sepsis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2015**, *8*, 5547–5552.
- [146] Liu, Y.; Mu, S.; Li, X.; Liang, Y.; Wang, L.; Ma, X. Unfractionated heparin alleviates sepsis-induced acute lung injury by protecting tight junctions. *J. Surg. Res.* **2019**, *238*, 175–185.
- [147] Young, E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb. Res.* **2008**, *122*, 743–752.
- [148] Li, J.P.; Vlodavsky, I. Heparin, heparan sulfate and heparanase in inflammatory reactions. *Thromb. Haemost.* **2009**, *102*, 823–828.

- [149] Esmon, C.T. Targeting factor xa and thrombin: Impact on coagulation and beyond. *Thromb. Haemost.* **2014**, *111*, 625–633.
- [150] Poterucha, T.J.; Libby, P.; Goldhaber, S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb. Haemost.* **2017**, *117*, 437–444.
- [151] Mousavi, S.; Moradi, M.; Khorshidahmad, T.; Motamedi, M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: A systematic review. *Adv. Pharmacol. Sci.* **2015**, *2015*, 507151.
- [152] Martínez, M.M.L.; Contreras, M.A.; Marin, W.; D'Marco, L. Statins in Covid-19: Is there any foundation? *Clin. Investig. Arterioscler.* **2020**, *32*, 278–281.
- [153] Xu, L.; Liu, J.; Lu, M.; Yang, D.; Zheng, X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* **2020**, *40*, 998–1004.
- [154] Newman, C.B.; Preiss, D.; Tobert, J.A.; Jacobson, T.A.; Page, R.L., 2nd; Goldstein, L.B.; Chin, C.; Tannock, L.R.; Miller, M.; Raghuvver, G.; et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the american heart association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2019**, *39*, e38–e81.
- [155] Lala, A.; Johnson, K.W.; Januzzi, J.L.; Russak, A.J.; Paranjpe, I.; Richter, F.; Zhao, S.; Somani, S.; Van Vleck, T.; Vaid, A.; et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with Covid-19 infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 533–546.
- [156] Chen, X.; Yan, L.; Fei, Y.; Zhang, C. Laboratory abnormalities and risk factors associated with in-hospital death in patients with severe Covid-19. *J. Clin. Lab. Anal.* **2020**, *34*, e23467.
- [157] Bavishi, C.; Bonow, R.O.; Trivedi, V.; Abbott, J.D.; Messerli, F.H.; Bhatt, D.L. Special article—Acute myocardial injury in patients hospitalized with Covid-19 infection: A review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2020**, *63*, 682–689.

9 – COMPLICAZIONI NEUROLOGICHE DELLA COVID-19 ASSOCIATE ALL'ETÀ: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

- [1] Abdi, S., Ghorbani, A., and Fatehi, F. (2020). The association of SARS-CoV-2 infection and acute disseminated encephalomyelitis without

- prominent clinical pulmonary symptoms. *J. Neurol. Sci.* 416:117001. doi: 10.1016/j.jns.2020.117001
- [2] Abel, D., Shen, M. Y., Abid, Z., Hennigan, C., Boneparth, A., Miller, E. H., et al. (2020). Encephalopathy and bilateral thalamic lesions in a child with MIS-C associated with COVID-19. *Neurology* 95, 745-748. doi: 10.1212/wnl.00000000000010652
- [3] Abenza-Abildúa, M. J., Novo-Aparicio, S., Moreno-Zabaleta, R., Algarra-Lucas, M. C., Rojo Moreno-Arcones, B., Salvador-Maya, M., et al. (2020). Encephalopathy in severe SARS-CoV2 infection: Inflammatory or infectious? *Int. J. Infect. Dis.* 98, 398-400. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.020
- [4] Abolmaali, M., Heidari, M., Zeinali, M., Moghaddam, P., Ramezani Ghamsari, M., Jamshidi Makiani, M., et al. (2021). Guillain-Barré syndrome as a parainfectious manifestation of SARS-CoV-2 infection: A case series. *J. Clin. Neurosci.* 83, 119-122. doi: 10.1016/j.jocn.2020.11.013
- [5] Abrams, R. M. C., Kim, B. D., Markantone, D. M., Reilly, K., Paniz-Mondolfi, A. E., Gitman, M. R., et al. (2020). Severe rapidly progressive Guillain-Barré syndrome in the setting of acute COVID-19 disease. *J. Neurovirol.* 26, 797-799. doi: 10.1007/s13365-020-00884-7
- [6] Agarwal, A., Pinho, M., Raj, K., Yu, F. F., Bathla, G., Achilleos, M., et al. (2020). Neurological emergencies associated with COVID-19: stroke and beyond. *Emerg. Radiol.* 27, 747-754. doi: 10.1007/s10140-020-01837-7
- [7] Águila-Gordo, D., Manuel Flores-Barragán, J., Ferragut-Lloret, F., Portela-Gutierrez, J., LaRosa-Salas, B., Porras-Leal, L., et al. (2020). Acute myelitis and SARS-CoV-2 infection. A new etiology of myelitis? *J. Clin. Neurosci.* 80, 280-281. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.074
- [8] Al Saiegh, F., Ghosh, R., Leibold, A., Avery, M. B., Schmidt, R. F., Theofanis, T., et al. (2020). Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91, 846-848.
- [9] Alay, H., Can, F. K., and Gözgeç, E. (2020). Cerebral Infarction in an Elderly Patient with Coronavirus Disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 53:e20200307.
- [10] Alberti, P., Beretta, S., Piatti, M., Karantzoulis, A., Piatti, M. L., Santoro, P., et al. (2020). Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7:e741.

- [11] Al-Dalahmah, O., Thakur, K. T., Nordvig, A. S., Prust, M. L., Roth, W., Lignelli, A., et al. (2020). Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol. Commun.* 8:147.
- [12] Alkeridy, W. A. I., Almaghlouth, R., Alrashed, K., Alayed, K., Binkhamis, A., and Alsharidi, et al. (2020). A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. *J. Am. Geriatr. Soc.* 68, 1382–1384. doi: 10.1111/jgs.16536
- [13] Al-Mufti, F., Becker, C., Kamal, H., Alshammari, H., Dodson, V., Nuoman, R., et al. (2021). Acute Cerebrovascular Disorders and Vasculopathies Associated with Significant Mortality in SARS-CoV-2 Patients Admitted to The Intensive Care Unit in The New York Epicenter. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30:105429. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105429
- [14] Al-Olama, M., Rashid, A., and Garozzo, D. (2020). COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. *Acta Neurochirurgica* 162, 1495–1499. doi: 10.1007/s00701-020-04402-w
- [15] Álvarez Bravo, G., Ramió, L., and Torrentà, I. (2020). Anti-NMDA receptor encephalitis secondary to SARS-CoV-2 infection. *Neurologia* 35, 699–700. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.07.011
- [16] Ameer, N., Shekhda, K. M., and Cheesman, A. (2020). Guillain-Barré syndrome presenting with COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 13:e236978. doi: 10.1136/bcr-2020-236978
- [17] Anand, P., Lau, K. H. V., Chung, D. Y., Virmani, D., Cervantes-Arslanian, A. M., Mian, A. Z., et al. (2020a). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Coronavirus Disease 2019: Two Cases and A Review of The Literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105212. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105212
- [18] Anand, P., Zakaria, A., Benameur, K., Ong, C., Putman, M., O’Shea, S., et al. (2020b). Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series. *Crit. Care Med.* 48, 1664–1669. doi: 10.1097/ccm.0000000000004570
- [19] Anzalone, N., Castellano, A., Scotti, R., Scandroglio, A. M., Filippi, M., Ciceri, F., et al. (2020). Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients. *J. Neurol.* 267, 2806–2809. doi: 10.1007/s00415-020-09966-2

- [20] Arbour, N., Day, R., Newcombe, J., and Talbot, P. J. (2000). Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 74, 8913–8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000
- [21] Asif, R., and O' Mahony, M. S. (2020). Rare complication of COVID-19 presenting as isolated headache. *BMJ Case Rep.* 13:e239275. doi: 10.1136/bcr-2020-239275
- [22] Assini, A., Benedetti, L., Di Maio, S., Schirinzi, E., and Del Sette, M. (2020). New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurol. Sci.* 41, 1657–1658. doi: 10.1007/s10072-020-04484-5
- [23] Avci, A., Yesiloglu, O., Avci, B. S., Sumbul, H. E., BugraYapici, S., Kuvvetli, A., et al. (2020). Spontaneous subarachnoidal hemorrhage in patients with Covid-19: case report. *J. Neurovirol.* 26, 802–804. doi: 10.1007/s13365-020-00888-3
- [24] Avula, A., Nalleballe, K., Narula, N., Sapozhnikov, S., Dandu, V., Toom, S., et al. (2020). COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 87, 115–119.
- [25] Azpiazu Landa, N., Velasco Oficialdegui, C., Intxaurreaga Fernández, K., Gonzalez Larrabe, I., Riaño Onaindia, S., and Telletxea Benguria, S. (2020). Ischemic-hemorrhagic stroke in patients with Covid-19. *Rev. Anesthesiol. Reanim.* 67, 516–520.
- [26] Babar, A., Lewandowski, U., Capin, I., Khariton, M., Venkataraman, A., Okolo, N., et al. (2020). SARS-CoV-2 Encephalitis in a 20-year old Healthy Female. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 39, e320–e321.
- [27] Balestrino, R., Rizzone, M., Zibetti, M., Romagnolo, A., Artusi, C. A., Montanaro, E., et al. (2020). Onset of Covid-19 with impaired consciousness and ataxia: a case report. *J. Neurol.* 267, 2797–2798. doi: 10.1007/s00415-020-09879-0
- [28] Barrachina-Esteve, O., Palau Dominguez, A., Hidalgo-Torrico, I., and Viguera Martínez, M. L. (2020). Guillain-Barré syndrome as the first manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Neurologia* 35, 710–712. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.07.002
- [29] Bektaş, G., Akçay, N., Boydağ, K., and İleketoğlu, E. (2021). Reversible splenial lesion syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in two children. *Brain Dev.* 43, 230–233. doi: 10.1016/j.braindev.2020.10.002
- [30] Benameur, K., Agarwal, A., Auld, S. C., Butters, M. P., Webster, A. S., Öztürk, T., et al. (2020). Encephalopathy and Encephalitis Associated

- with Cerebrospinal Fluid Cytokine Alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 2016–2021. doi: 10.3201/eid2609.202122
- [31] Beyrouti, R., Adams, M. E., Benjamin, L., Cohen, H., Farmer, S. F., Goh, Y. Y., et al. (2020). Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91, 889–891.
- [32] Bigaut, K., Mallaret, M., Baloglu, S., Nemoz, B., Morand, P., Baicry, F., et al. (2020). Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7:e785.
- [33] Bigliardi, G., Ciolli, L., Giovannini, G., Vandelli, L., Dell'Acqua, M. L., Borzi, G. M., et al. (2020). Middle cerebral artery ischemic stroke and COVID-19: a case report. *J. Neurovirol.* 26, 967–969.
- [34] Bolaji, P., Kukoyi, B., Ahmad, N., and Wharton, C. (2020). Extensive cerebral venous sinus thrombosis: a potential complication in a patient with COVID-19 disease. *BMJ Case Rep.* 13:e236820. doi: 10.1136/bcr-2020-236820
- [35] Bracaglia, M., Naldi, I., Govoni, A., Brillanti Ventura, D., and De Massis, P. (2020). Acute inflammatory demyelinating polyneuritis in association with an asymptomatic infection by SARS-CoV-2. *J. Neurol.* 267, 3166–3168. doi: 10.1007/s00415-020-10014-2
- [36] Brun, G., Hak, J. F., Coze, S., Kaphan, E., Carvelli, J., Girard, N., et al. (2020). COVID-19-White matter and globus pallidum lesions: Demyelination or small-vessel vasculitis? *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7:e777. doi: 10.1212/nxi.0000000000000777
- [37] Bueso, T., Montalvan, V., Lee, J., Gomez, J., Ball, S., Shoustari, A., et al. (2021). Guillain-Barre Syndrome and COVID-19: A case report. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 200:106413.
- [38] Burkert, J., and Patil, S. (2020). Acute cerebrovascular event in a COVID-19 positive patient immediately after commencing non-invasive ventilation. *BMJ Case Rep.* 13:e237737. doi: 10.1136/bcr-2020-237737
- [39] Butt, I., Sawlani, V., and Geberhiwot, T. (2020). Prolonged confusional state as first manifestation of COVID-19. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 7, 1450–1452. doi: 10.1002/acn3.51067
- [40] Cabirac, G. F., Murray, R. S., McLaughlin, L. B., Skolnick, D. M., Hogue, B., Dorovini-Zis, K., et al. (1995). In vitro interaction of coronaviruses with primate and human brain microvascular endothelial cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 380, 79–88. doi: 10.1007/978-1-4615-1899-0_11

- [41] Cagnazzo, F., Piotin, M., Escalard, S., Maier, B., Ribo, M., Requena, M., et al. (2021). European Multicenter Study of ET-COVID-19. *Stroke* 52, 31-39.
- [42] Cani, V. I, Barone, R. D., Angelo, L., Pisani, V., Allegri, L., and Spinardi, et al. (2021). Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J. Neurol.* 268, 16-19. doi: 10.1007/s00415-020-10057-5
- [43] Cannac, O., Martinez-Almoyna, L., and Hraiech, S. (2020). Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Neurology* 95, 498-499. doi: 10.1212/wnl.0000000000010537
- [44] Cavalcanti, D. D., Raz, E., Shapiro, M., Dehkharghani, S., Yaghi, S., Lillemoe, K., et al. (2020). Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 1370-1376.
- [45] CDC (2020). *Symptoms of Coronavirus*. Atlanta: CDC.
- [46] Cebrián, J., Gonzalez-Martinez, A., García-Blanco, M. J., Celdrán-Vivancos, D., Palacios, E. L., Reig-Roselló, G., et al. (2020). Headache and impaired consciousness level associated with SARS-CoV-2 in CSF: A case report. *Neurology* 95, 266-268. doi: 10.1212/wnl.0000000000010213
- [47] Cezar-Junior, A. B. I, Faquini, V., Silva, J. L. J., de Carvalho Junior, E. V., Lemos, L. E. A. S., Freire Filho, J. B. M., et al. (2020). Subarachnoid hemorrhage and COVID-19: Association or coincidence? *Medicine* 99:e23862. doi: 10.1097/md.00000000000023862
- [48] Chan, J. L., Ebadi, H., and Sarna, J. R. (2020). Guillain-Barré Syndrome with Facial Diplegia Related to SARS-CoV-2 Infection. *Can. J. Neurol. Sci.* 47, 852-854. doi: 10.1017/cjn.2020.106
- [49] Chang, P., Tasch, E. S., Rapoport, L. N., and Bakhadirov, K. (2021). A Post-Infectious Steroid-Responsive Brainstem Lesion Associated With COVID-19. *Neurohospitalist* 11, 152-155. doi: 10.1177/1941874420959544
- [50] Chaumont, H., Etienne, P., Roze, E., Couratier, C., Roger, P. M., and Lannuzel, A. (2020a). Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19. *Rev. Neurol.* 176, 519-521. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.014
- [51] Chaumont, H., San-Galli, A., Martino, F., Couratier, C., Joguet, G., Carles, M., et al. (2020b). Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J. Neurol.* 267, 3121-3127. doi: 10.1007/s00415-020-09986-y

- [52] Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395, 507–513. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7
- [53] Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., et al. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
- [54] Chia, K. X., Polakhare, S., and Bruno, S. D. (2020). Possible affective cognitive cerebellar syndrome in a young patient with COVID-19 CNS vasculopathy and stroke. *BMJ Case Rep.* 13:e237926. doi: 10.1136/bcr-2020-237926
- [55] Chien, J. Y., Hsueh, P. R., Cheng, W. C., Yu, C. J., and Yang, P. C. (2006). Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology* 11, 715–722. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x
- [56] Chiu, S. S., Chan, K. H., Chu, K. W., Kwan, S. W., Guan, Y., Poon, L. L., et al. (2005). Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin. Infect. Dis.* 40, 1721–1729. doi: 10.1086/430301
- [57] Chow, C. C. N., Magnussen, J., Ip, J., and Su, Y. (2020). Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 13:e236720. doi: 10.1136/bcr-2020-236720
- [58] Co, C. O. C., Yu, J. R. T., Laxamana, L. C., and David-Ona, D. I. A. (2020). Intravenous Thrombolysis for Stroke in a COVID-19 Positive Filipino Patient, a Case Report. *J. Clin. Neurosci.* 77, 234–236. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.006
- [59] Coen, M., Jeanson, G., Culebras Almeida, L. A., Hübers, A., Stierlin, F., Najjar, I., et al. (2020). Guillain-Barré syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav. Immun.* 87, 111–112.
- [60] Cohen, J. (1998). Set Correlation and Contingency Tables. *Appl. Psychol. Measur.* 12:014662168801200410. doi: 10.1177/014662168801200410
- [61] Conklin, J., Frosch, M., Mukerji, S., Rapalino, O., Maher, M., Schaefer, P., et al. (2020). Cerebral Microvascular Injury in Severe COVID-19. *J. Neurol. Sci.* 421:117308.
- [62] Dakay, K., Cooper, J., Bloomfield, J., Overby, P., Mayer, S. A., Nuoman, R., et al. (2021). Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19

- Infection: A Case Series and Review of The Literature. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30:105434. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434
- [63] Dakay, K., Kaur, G., Gulko, E., Santarelli, J., Bowers, C., Mayer, S. A., et al. (2020). Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and dissection in the setting of COVID-19 infection. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105011. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105011
- [64] D'Anna, L., Kwan, J., Brown, Z., Halse, O., Jamil, S., Kalladka, D., et al. (2020). Characteristics and clinical course of Covid-19 patients admitted with acute stroke. *J. Neurol.* 267, 3161–3165. doi: 10.1007/s00415-020-100124
- [65] de Almeida Lima, A. N., Santos Leite Pessoa, M., Franco Costa Lima, C., Picasso de Araújo Coimbra, P., and Bezerra Holanda, J. L. (2020). Images in Vascular Medicine: Acute peripheral artery occlusion and ischemic stroke in a patient with COVID-19. *Vasc. Med.* 25, 482–483. doi: 10.1177/1358863x20945020
- [66] de Miranda Henriques-Souza, A. M., de Melo, A. C. M. G., de Aguiar Coelho Silva Madeiro, B., Freitas, L. F., Sampaio Rocha-Filho, P. A., and Gonçalves, F. G. (2021). Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology* 63, 141–145.
- [67] de Oliveira, F. A. A., Palmeira, D. C. C., and Rocha-Filho, P. A. S. (2020). Headache and pleocytosis in CSF associated with COVID-19: case report. *Neurol. Sci.* 41, 3021–3022. doi: 10.1007/s10072-020-04694-x
- [68] De Paulis, M., Oliveira, D. B. L., Vieira, R. P. I., Pinto, C., Machado, R. R. G., Cavalcanti, M. P., et al. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 With Neurologic Manifestations in a Child: A Brief Report. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 39, e321–e324.
- [69] de Sousa, G. C., de Sousa, T. C., Sakiyama, M. A. K., da Silva, J. S. N. L., and de Sousa, E. J. S. (2020). Vasculitis-related stroke in young as a presenting feature of novel coronavirus disease (COVID19) – Case report. *J. Clin. Neurosci.* 79, 169–171. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.034
- [70] Delorme, C., Paccoud, O., Kas, A., Hesters, A., Bombois, S., Shambrook, P., et al. (2020). COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur. J. Neurol.* 27, 2651–2657. doi: 10.1111/ene.14478
- [71] Díaz-Pérez, C., Ramos, C., ópez-Cruz, A. L., Muñoz Olmedo, J., ázaro González, J. L., De Vega-Ríos, E., et al. (2020). Acutely altered mental status as the main clinical presentation of multiple strokes in critically

- ill patients with COVID-19. *Neurol. Sci.* 41, 2681–2684. doi: 10.1007/s10072-020-04679-w
- [72] Diaz-Segarra, N., Edmond, A., Kunac, A., and Yonclas, P. (2020). COVID-19 Ischemic Strokes as an Emerging Rehabilitation Population: A Case Series. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 99, 876–879. doi: 10.1097/phm.0000000000001532
- [73] Dinkin, M., Gao, V., Kahan, J., Bobker, S., Simonetto, M., Wechsler, P., et al. (2020). COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 95, 221–223. doi: 10.1212/wnl.0000000000009700
- [74] Dixon, L., Varley, J., Gontsarova, A., Mallon, D., Tona, F., Muir, D., et al. (2020). COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7:e789. doi: 10.1212/wni.0000000000000789
- [75] Donegani, M., Miceli, A., Pardin, I. M., Bauckneht, M., Chiola, S., Pennone, M., et al. (2021). Brain Metabolic Correlates of Persistent Olfactory Dysfunction after SARS-Cov2 Infection. *Biomedicines* 9:287. doi: 10.3390/biomedicines9030287
- [76] Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., et al. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 348, 1967–1976.
- [77] Dugue, R., Cay-Martinez, K. C., Thakur, K. T., Garcia, J. A., Chauhan, L. V., Williams, S. H., et al. (2020). Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology* 94, 1100–1102.
- [78] Edén, A., Kanberg, N., Gostner, J., Fuchs, D., Hagberg, L., Andersson, L.-M., et al. (2021). CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms. *Neurology* 96, e294–e300.
- [79] Efe, I. E., Aydin, O. U., Alabulut, A., Celik, O., and Aydin, K. (2020). COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor. *World Neurosurg.* 140, 46–48. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.194
- [80] Elgamasy, S., Kamel, M. G., Ghozy, S., Khalil, A., Morra, M. E., and Islam, S. M. S. (2020). First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J. Med. Virol.* 92, 2238–2242. doi: 10.1002/jmv.26113
- [81] Elkhalel, W., Ben Abid, F., Akhtar, N., Abukamar, M. R., and Ibrahim, W. H. (2020). A 23-Year-Old Man with SARS-CoV-2 Infection Who Presented with Auditory Hallucinations and Imaging Findings

- of Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum (CLOCC). *Am. J. Case Rep.* 21:e928798.
- [82] Erdede, O., Sari, E., Uygur Külcü, N., Uyur Yalçın, E., and Sezer Yaman, R. G. (2020). An overview of smell and taste problems in paediatric COVID-19 patients. *Acta Paediatr.* 109, 2184–2186. doi: 10.1111/apa.15515
- [83] Fabbri, V. P., Foschini, M. P., Lazzarotto, T., Gabrielli, L., Cenacchi, G., Gallo, C., et al. (2021). Brain ischemic injury in COVID-19-infected patients: a series of 10 post-mortem cases. *Brain Pathol.* 31, 205–210. doi: 10.1111/bpa.12901
- [84] Faber, I., Brandão, P. R. P., Menegatti, F., de Carvalho Bispo, D. D., Maluf, F. B., and Cardoso, F. (2020). Coronavirus Disease 2019 and Parkinsonism: A Non-post-encephalitic Case. *Mov. Disord.* 35, 1721–1722. doi: 10.1002/mds.28277
- [85] Fara, M. G., Stein, L. K., Skliut, M., Morgello, S., Fifi, J. T., and Dharmoon, M. S. (2020). Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *J. Thromb. Haemost.* 18, 2031–2033. doi: 10.1111/jth.14938
- [86] Farhadian, S., Glick, L. R., Vogels, C. B. F., Thomas, J., Chiarella, J., Casanovas-Massana, A., et al. (2020). Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. *BMC Neurol.* 20:248. doi: 10.1186/s12883-020-01812-2
- [87] Fasano, A., Cavallieri, F., Canali, E., and Valzania, F. (2020). First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurol. Sci.* 41, 1651–1653. doi: 10.1007/s10072-020-04460-z
- [88] Fayed, I., Pivazyan, G., Conte, A. G., Chang, J., and Mai, J. C. (2020). Intracranial hemorrhage in critically ill patients hospitalized for COVID-19. *J. Clin. Neurosci.* 81, 192–195. doi: 10.1016/j.jocn.2020.08.026
- [89] Fernández-Domínguez, J., Ameijide-Sanluis, E., García-Cabo, C., García-Rodríguez, R., and Mateos, V. (2020). Miller-Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID 19). *J. Neurol.* 267, 2495–2496. doi: 10.1007/s00415-020-09912-2
- [90] Filatov, A., Sharma, P., Hindi, F., and Espinosa, P. S. (2020). Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 12:e7352.
- [91] Fischer, D., Threlkeld, Z. D., Bodien, Y. G., Kirsch, J. E., Huang, S. Y., Schaefer, P. W., et al. (2020). Intact Brain Network Function in an

- Unresponsive Patient with COVID-19. *Ann. Neurol.* 88, 851–854. doi: 10.1002/ana.25838
- [92] Fitsiori, A., Pugin, D., Thieffry, C., Lalive, P., and Vargas, M. (2020). COVID-19 is Associated with an Unusual Pattern of Brain Microbleeds in Critically Ill Patients. *J. Neuroimaging* 30, 593–597. doi: 10.1111/jon.12755
- [93] Franceschi, A. M., Ahmed, O., Giliberto, L., and Castillo, M. (2020). Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 1173–1176. doi: 10.3174/ajnr.a6595
- [94] Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., et al. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. York Acad. Sci.* 908, 244–254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
- [95] Frisullo, G., Bellavia, S., Scala, I., Piano, C., Morosetti, R., Brunetti, V., et al. (2020). Stroke and COVID19: Not only a large-vessel disease. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105074. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105074
- [96] Fu, B., Chen, Y., and Li, P. (2021). 2019 novel coronavirus disease with secondary ischemic stroke: two case reports. *BMC Neurol.* 21:4. doi: 10.1186/s12883-020-02033-3
- [97] Fumery, T., Baudar, C., Ossemann, M., and London, F. (2021). Longitudinally extensive transverse myelitis following acute COVID-19 infection. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 48:102723. doi: 10.1016/j.msard.2020.102723
- [98] Gale, A., Sabaretnam, S., and Lewinsohn, A. (2020). Guillain-Barré syndrome and COVID-19: association or coincidence. *BMJ Case Rep.* 13:e239241. doi: 10.1136/bcr-2020-239241
- [99] Gane, S. B., Kelly, C., and Hopkins, C. (2020). Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 58, 299–301. doi: 10.4193/rhin20.114
- [100] Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., et al. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 92, 791–796. doi: 10.1002/jmv.25770
- [101] Garvi López, M., Tauler Redondo, M., and Tortajada Soler, J. (2021). Intracranial hemorrhages in critical COVID-19 patients: report of three cases. *Med. Clin.* 156, 38–39. doi: 10.1016/j.medcle.2020.08.002

- [102] Ghosh, R., Dubey, S., Finsterer, J., Chatterjee, S., and Ray, B. K. (2020). SARS-CoV-2-Associated Acute Hemorrhagic, Necrotizing Encephalitis (AHNE) Presenting with Cognitive Impairment in a 44-Year-Old Woman without Comorbidities: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 21:e925641.
- [103] Gilani, S., Roditi, R., and Naraghi, M. (2020). COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med. Hypotheses* 141:109757. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109757
- [104] Gonçalves, B., Righy, C., and Kurtz, P. (2020). Thrombotic and Hemorrhagic Neurological Complications in Critically Ill COVID-19 Patients. *Neurocrit. Care* 33, 587–590. doi: 10.1007/s12028-020-01078-z
- [105] Goshua, G., Pine, A., Meizlish, M., Chang, C., Zhang, H., Bahel, P., et al. (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 7, e575–e582.
- [106] Guarneri, B., Bertolini, G., and Latronico, N. (2008). Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 838–841. doi: 10.1136/jnnp.2007.142430
- [107] Guillan, M., Villaceros-Alvarez, J., Bellido, S., Perez-Jorge Peremarch, C., Suarez-Vega, V. M., Aragonés-García, M., et al. (2020). Unusual simultaneous cerebral infarcts in multiple arterial territories in a COVID-19 patient. *Thromb. Res.* 193, 107–109. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.015
- [108] Gulko, E., Overby, P., Ali, S., Mehta, H., Al-Mufti, F., and Gomes, W. (2020). Vessel Wall Enhancement and Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with Acute Infarct and COVID-19 Infection. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 2348–2350. doi: 10.3174/ajnr.a6778
- [109] Gupta, N. A., Lien, C., and Iv, M. (2020). Critical illness-associated cerebral microbleeds in severe COVID-19 infection. *Clin. Imaging* 68, 239–241. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.08.029
- [110] Gutiérrez-Ortiz, C., Méndez-Guerrero, A., Rodrigo-Rey, S., San Pedro-Murillo, E., Bermejo-Guerrero, L., Gordo-Mañas, R., et al. (2020). Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 95, e601–e605.
- [111] Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., and van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 203, 631–637. doi: 10.1002/path.1570

- [112] Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A., Grant, J. E., Patrick, F., et al. (2020). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. [Preprint].
- [113] Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., et al. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 58, 1116–1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
- [114] Hanafi, R., Roger, P. A., Perin, B., Kuchcinski, G., Deleval, N., Dallery, F., et al. (2020). COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 1384–1387. doi: 10.3174/ajnr.a6651
- [115] Handa, R., Nanda, S., Prasad, A., Anand, R., Zutshi, D., Dass, S. K., et al. (2020). Covid-19-associated acute haemorrhagic leukoencephalomyelitis. *Neurol. Sci.* 41, 3023–3026. doi: 10.1007/s10072-020-04703-z
- [116] Harrogate, S., Mortimer, A., Burrows, L., Fiddes, B., Thomas, I., and Rice, C. M. (2021). Non-aneurysmal subarachnoid haemorrhage in COVID-19. *Neuroradiology* 63, 149–152. doi: 10.1007/s00234-020-02535-4
- [117] Hatipoglu, N., Yazici, Z. M., Palabiyik, F., Gulustan, F., and Sayin, I. (2020). Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia in pediatric cases. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 139:110469. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110469
- [118] Heller, H. M., Gonzalez, R. G., Edlow, B. L., Ard, K. L., and Gogakos, T. (2020). Case 40-2020: A 24-Year-Old Man with Headache and Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 2572–2580. doi: 10.1056/nejmcp2027083
- [119] Heman-Ackah, S. M., Su, Y. S., Spadola, M., Petrov, D., Chen, H. L., Schuster, J., et al. (2020). Neurologically Devastating Intraparenchymal Hemorrhage in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series. *Neurosurgery* 87, E147–E151.
- [120] Hemasian, H., and Ansari, B. (2020). First case of Covid-19 presented with cerebral venous thrombosis: A rare and dreaded case. *Rev. Neurol.* 176, 521–523. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.013
- [121] Hirayama, T., Hongo, Y., Kaida, K., and Kano, O. (2020). Guillain-Barré syndrome after COVID-19 in Japan. *BMJ Case Rep.* 13:e239218. doi: 10.1136/bcr-2020-239218

- [122] Hjelmesæth, J., and Skaare, D. (2020). Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen* 140:0287.
- [123] Homma, Y., Watanabe, M., Inoue, K., and Moritaka, T. (2020). Coronavirus Disease-19 Pneumonia with Facial Nerve Palsy and Olfactory Disturbance. *Intern. Med.* 59, 1773–1775. doi: 10.2169/internalmedicine.5014-20
- [124] Hosseini, A. A., Shetty, A. K., Sprigg, N., Auer, D. P., and Constantinescu, C. S. (2020). Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? *Brain Behav. Immun.* 88, 68–70. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.012
- [125] Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., and Gu, X. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220–232.
- [126] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506.
- [127] Hughes, R. A. C., Swan, A. V., Raphaël, J.-C., Annane, D., van Koningveld, R., and van Doorn, P. A. (2007). Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain* 130, 2245–2257. doi: 10.1093/brain/awm004
- [128] Hutchins, K. L., Jansen, J. H., Comer, A. D., Scheer, R. V., Zahn, G. S., Capps, A. E., et al. (2020). COVID-19-Associated Bilateral Weakness with Paresthesia Subtype of Guillain-Barré Syndrome. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 1707–1711.
- [129] Imoto, W., Kaga, S., Noda, T., Oshima, K., Mizobata, Y., and Kakeya, H. (2020). Coronavirus disease with multiple infarctions. *QJM* 113, 907–908. doi: 10.1093/qjmed/hcaa240
- [130] Jacob, J., Flannery, W., and Mostert, C. (2020). Novel ENT triad of anosmia, ageusia and hearing impairment in COVID-19. *Intern. Med. J.* 50:1155. doi: 10.1111/imj.14880
- [131] Jaunmuktane, Z., Mahadeva, U., Green, A., Sekhawat, V., Barrett, N. A., Childs, L., et al. (2020). Microvascular injury and hypoxic damage: emerging neuropathological signatures in COVID-19. *Acta Neuropathol.* 140, 397–400. doi: 10.1007/s00401-020-02190-2
- [132] Ji, X. Y., Ma, Y., Shi, N. N., Liang, N., Chen, R. B., Liu, S. H., et al. (2021). Clinical characteristics and treatment outcome of COVID-19 patients with stroke in China: A multicenter retrospective study. *Phyto-medicine* 81:153433.

- [133] Julio Caamaño, D. S., and Alonso Beato, R. (2020). Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J. Clin. Neurosci.* 77, 230–232. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.016
- [134] Kadono, Y., Nakamura, Y., Ogawa, Y., Yamamoto, S., Kajikawa, R., Nakajima, Y., et al. (2020). A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema. *Seizure* 80, 53–55. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.015
- [135] Kakadia, B., Ahmed, J., Siegal, T., Jovin, T. G., and Thon, J. M. (2020). Mild encephalopathy with reversible splenium lesion (MERS) in a patient with COVID-19. *J. Clin. Neurosci.* 79, 272–274. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.009
- [136] Kamal, Y., Abdelmajid, Y., and Al Madani, A. (2020). Cerebrospinal fluid confirmed COVID-19-associated encephalitis treated successfully. *BMJ Case Rep.* 13:e237378. doi: 10.1136/bcr-2020-237378
- [137] Kansagra, S. M., and Gallentine, W. B. (2011). Cytokine Storm of Acute Necrotizing Encephalopathy. *Pediatr. Neurol.* 45, 400–402. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.007
- [138] Kantonen, J., Mahzabin, S., Mäyränpää, M. I., Tynnininen, O., Paetau, A., Andersson, N., et al. (2020). Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol.* 30, 1012–1016. doi: 10.1111/bpa.12889
- [139] Kaur, H., Mason, J. A., Bajracharya, M., McGee, J., Gunderson, M. D., Hart, B. L., et al. (2020). Transverse Myelitis in a Child With COVID-19. *Pediatr. Neurol.* 112, 5–6.
- [140] Khaja, M., Gomez, G. P. R., Santana, Y., Hernandez, N., Haider, A., Lara, J. L. P., et al. (2020). A 44-Year-Old Hispanic Man with Loss of Taste and Bilateral Facial Weakness Diagnosed with Guillain-Barré Syndrome and Bell's Palsy Associated with SARS-CoV-2 Infection Treated with Intravenous Immunoglobulin. *Am. J. Case Rep.* 21:e927956.
- [141] Khalifa, M., Zakaria, F., Ragab, Y., Saad, A., Bamaga, A., Emad, Y., et al. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection and Coronavirus Disease 2019 in a Child. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 9, 510–513. doi: 10.1093/jpids/piaa086
- [142] Khan, A. W., Ullah, I., and Khan, K. S. (2021). Ischemic stroke leading to bilateral vision loss in COVID-19 patient-A rare case report. *J. Med. Virol.* 93, 683–685. doi: 10.1002/jmv.26484

- [143] Kihira, S., Schefflein, J., Mahmoudi, K., Rigney, B., Delman, B. N., Mocco, J., et al. (2021). Association of Coronavirus Disease (COVID-19) With Large Vessel Occlusion Strokes: A Case-Control Study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 216, 150–156. doi: 10.2214/ajr.20.23847
- [144] Kim, M. G., Stein, A. A., Overby, P., Kleinman, G., Nuoman, R., Gulko, E., et al. (2021). Fatal Cerebral Edema in a Child With COVID-19. *Pediatr. Neurol.* 114, 77–78. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.005
- [145] Korem, S., Gandhi, H., and Dayag, D. B. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 disease. *BMJ Case Rep.* 13:e237215. doi: 10.1136/bcr-2020-237215
- [146] Kremer, S., Lersy, F., Anheim, M., Merdji, H., Schenck, M., Oesterlé, H., et al. (2020a). Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology* 95, e1868–e1882.
- [147] Kremer, S., Lersy, F., de Sèz, E. J., Ferré, J., Maamar, A., Carsin-Nicol, B., et al. (2020b). Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology* 297, E242–E251.
- [148] Langley, L., Zeicu, C., Whitton, L., and Pauls, M. (2020). Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 13:e239597. doi: 10.1136/bcr-2020-239597
- [149] Lantos, J. E., Strauss, S. B., and Lin, E. (2020). COVID-19-Associated Miller Fisher Syndrome: MRI Findings. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 1184–1186. doi: 10.3174/ajnr.a6609
- [150] Lapergue, B., Lyoubi, A., Meseguer, E., Avram, I., Denier, C., Venditti, L., et al. (2020). Large vessel stroke in six patients following SARS-CoV-2 infection: a retrospective case study series of acute thrombotic complications on stable underlying atherosclerotic disease. *Eur. J. Neurol.* 27, 2308–2311. doi: 10.1111/ene.14466
- [151] Latronico, N., Bertolini, G., Guarneri, B., Botteri, M., Peli, E., Andreoletti, S., et al. (2007). Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit. Care* 11:R11.
- [152] Laurendon, T., Radulesco, T., Mugnier, J., Gèrault, M., Chagnaud, C., El Ahmadi, A. A., et al. (2020). Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology* 95, 224–225. doi: 10.1212/wnl.0000000000009850

- [153] Le Guennec, L., Devianne, J., Jalin, L., Cao, A., Galanaud, D., Navarro, V., et al. (2020). Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient. *Epilepsia* 61, e90-e94.
- [154] Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., et al. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 277, 2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
- [155] Lee, M.-H., Perl, D. P., Nair, G., Li, W., Maric, D., Murray, H., et al. (2020). Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 384, 481-483. doi: 10.1056/nejmc2033369
- [156] Li, Y., Li, M., Zuo, L., Shi, Q., Qin, W., Yang, L., et al. (2018). Compromised Blood-Brain Barrier Integrity Is Associated With Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease. *Front. Neurol.* 9:221. doi: 10.3389/fneur.2018.00221
- [157] Liberatore, G., De Santis, T., Doneddu, P. E., Gentile, F., Albanese, A., and Nobile-Orazio, E. (2020). Clinical Reasoning: A case of COVID-19-associated pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 95, 978-983. doi: 10.1212/wnl.0000000000010817
- [158] Lin, E., Lantos, J., Strauss, S., Phillips, C., Campion, T., Navi, B., et al. (2020). Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 2001-2008. doi: 10.3174/ajnr.a6793
- [159] Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., et al. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis. Res.* 191, 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- [160] Logmin, K., Karam, M., Schichel, T., Harmel, J., and Wojtecki, L. (2020). Non-epileptic seizures in autonomic dysfunction as the initial symptom of COVID-19. *J. Neurol.* 267, 2490-2491. doi: 10.1007/s00415-020-09904-2
- [161] Lopes, C. C. B., Brucki, S. M. D., Passos Neto, C. E. B., Corazza, L. A., Baima, J. P. S., Fiorentino, M. D., et al. (2020). Acute Disseminated Encephalomyelitis in COVID-19: presentation of two cases and review of the literature. *Arq. Neuropsiquiatr.* 78, 805-810. doi: 10.1590/0004-282x20200186

- [162] Lu, L., Xiong, W., Liu, D., Liu, J., Yang, D., Li, N., et al. (2020). New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Multicenter Study. *Epilepsia* 61, e49–e53.
- [163] Lyons, S., O’Kelly, B., Woods, S., Rowan, C., Brady, D., Sheehan, G., et al. (2020). Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man. *Seizure* 80, 113–114. doi: 10.1016/j.seizure.2020.06.010
- [164] Mak, P. Q., Chung, K. S., Wong, J. S., Shek, C. C., and Kwan, M. Y. (2020). Anosmia and Ageusia: Not an Uncommon Presentation of COVID-19 Infection in Children and Adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 39, e199–e200.
- [165] Manganotti, P., Bellavita, G., D’Acunto, L., Tommasini, V., Fabris, M., Sartori, A., et al. (2021). Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J. Med. Virol.* 93, 766–774. doi: 10.1002/jmv.26289
- [166] Manganotti, P., Pesavento, V., Buoite Stella, A., Bonzi, L., Campagnolo, E., Bellavita, G., et al. (2020). Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J. Neurovirol.* 26, 605–606. doi: 10.1007/s13365-020-00858-9
- [167] Manji, H., Carr, A. S., Brownlee, W. J., and Lunn, M. P. (2020). Neurology in the time of covid-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91, 568–570.
- [168] Mansour, O. Y., Malik, A. M., and Linfante, I. (2020). Mechanical Thrombectomy of COVID-19 positive acute ischemic stroke patient: a case report and call for preparedness. *BMC Neurol.* 20:358. doi: 10.1186/s12883-020-01930-x
- [169] Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., et al. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020, 683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- [170] Marta-Enguita, J., Rubio-Baines, I., and Gastón-Zubimendi, I. (2020). Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurologia* 35, 265–267. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.04.004
- [171] Matos, A. R., Quintas-Neves, M., Oliveira, A. I., Dias, L., Marques, S., Carvalho, R., et al. (2021). COVID-19 Associated Central Nervous System Vasculopathy. *Can. J. Neurol. Sci.* 48, 139–140. doi: 10.1017/cjn.2020.109

- [172] McCuddy, M., Kelkar, P., Zhao, Y., and Wicklund, D. (2020). Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 Infection: A Case Series. *Neurol. India* 68, 1192–1195.
- [173] Melley, L. E., Bress, E., and Polan, E. (2020). Hypogeusia as the initial presenting symptom of COVID-19. *BMJ Case Rep.* 13:e236080. doi: 10.1136/bcr-2020-236080
- [174] Memish, Z. A., Zumla, A. I., Al-Hakeem, R. F., Al-Rabeeh, A. A., and Stephens, G. M. (2013). Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *N. Engl. J. Med.* 368, 2487–2494.
- [175] Mohamed, I. Z. B., Balson, L., and Madathil, S. (2020). Massive bilateral stroke in a COVID-19 patient. *BMJ Case Rep.* 13:e236254. doi: 10.1136/bcr-2020-236254
- [176] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., and Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 6:e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- [177] Monti, G., Giovannini, G., Marudi, A., Bedin, R., Melegari, A., Simone, A. M., et al. (2020). Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure* 81, 18–20. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.006
- [178] Morassi, M., Bagatto, D., Cobelli, M., D'Agostini, S., Gigli, G. L., Bnà, C., et al. (2020). Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 267, 2185–2192. doi: 10.1007/s00415-020-09885-2
- [179] Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., et al. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 55–58.
- [180] Motoie, R., Akai, M., Kitahara, T., Imamura, H., Tanabe, T., Sarazawa, K., et al. (2020). Coronavirus Disease 2019 Complicated by Multiple Simultaneous Intracerebral Hemorrhages. *Intern. Med.* 59, 2597–2600. doi: 10.2169/internalmedicine.5697-20
- [181] Mousa-Ibrahim, F., Berg, S., Od TPDetola, O., Teitcher, M., and Ruland, S. (2021). Intracranial Hemorrhage in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients: A Case Series. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30:105428. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105428
- [182] Mowla, A., Shakibajahromi, B., Shahjouei, S., Borhani-Haghighi, A., Rahimian, N., Baharvahdat, H., et al. (2020). Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series. *J. Neurol. Sci.* 419:117183.

- [183] Muccioli, L., Pensato, U., Cani, I., Guerra, L., Provini, F., Bordin, G., et al. (2020). COVID-19-related encephalopathy presenting with aphasia resolving following tocilizumab treatment. *J. Neuroimmunol.* 349:577400. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577400
- [184] Mullaguri, N., Hepburn, M., Gebel, J. M., Itrat, A., George, P., and Newey, C. R. (2021). COVID-19 Disease and Hypercoagulability Leading to Acute Ischemic Stroke. *Neurohospitalist* 11, 131–136. doi: 10.1177/1941874420960324
- [185] Munz, M., Wessendorf, S., Koretsis, G., Tewald, F., Baegi, R., Krämer, S., et al. (2020). Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J. Neurol.* 267, 2196–2197. doi: 10.1007/s00415-020-09934-w
- [186] Naaraayan, A., Pant, S., and Jesmajian, S. (2020). Severe Hyponatremic Encephalopathy in a Patient With COVID-19. *Mayo Clin. Proc.* 95, 2285–2286. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.033
- [187] Naddaf, E., Laughlin, R. S., Klein, C. J., Toledano, M., Theel, E. S., Binnicker, M. J., et al. (2020). Guillain-Barré Syndrome in a Patient With Evidence of Recent SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin. Proc.* 95, 1799–1801. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.029
- [188] Nanda, S., Handa, R., Prasad, A., Anand, R., Zutshi, D., Dass, S. K., et al. (2021). Covid-19 associated Guillain-Barre Syndrome: Contrasting tale of four patients from a tertiary care centre in India. *Am. J. Emerg. Med.* 39, 125–128. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.029
- [189] Nasuelli, N. A., Pettinaroli, R., Godi, L., Savoini, C., De Marchi, F., Mazzini, L., et al. (2021). Critical illness neuro-myopathy (CINM) and focal amyotrophy in intensive care unit (ICU) patients with SARS-CoV-2: a case series. *Neurol. Sci.* 42, 1119–1121. doi: 10.1007/s10072-020-04820-9
- [190] Natarajan, S., Ganesh, R., Palaniappan, N., and Kannan, L. (2020). SARS-CoV-2 Encephalitis in an Adolescent Girl. *Indian Pediatr.* 57, 1186–1187. doi: 10.1007/s13312-020-2080-7
- [191] Nepal, P., Batchala, P. P., Songmen, S., Parashar, K., and Sapire, J. (2020). An unresponsive COVID-19 patient. *Emerg. Radiol.* 27, 755–759. doi: 10.1007/s10140-020-01799-w
- [192] Nicholson, P., Alshafai, L., and Krings, T. (2020). Neuroimaging Findings in Patients with COVID-19. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 1380–1383. doi: 10.3174/ajnr.a6630
- [193] Nicolas-Jilwan, M., and Almaghrabi, R. S. (2020). Diffuse necrotising leukoencephalopathy with microhaemorrhages in a patient

- with severe COVID-19 disease. *Neuroradiol. J.* 33, 528-531. doi: 10.1177/1971400920959324
- [194] Noro, F., Cardoso, F. M., and Marchiori, E. (2020). COVID-19 and benign intracranial hypertension: A case report. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 53:e20200325.
- [195] Ordoñez-Boschetti, L., Torres-Romero, C. M., and Ortiz de Leo, M. J. (2020). Associated posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) to SARS-CoV-2. Case report. *Neurologia* 35, 696-698. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.08.006
- [196] Ortiz-Seller, A., Martínez Costa, L., Hernández-Pons, A., Valls Pascual, E., Solves Alemany, A., and Albert-Fort, M. (2020). Ophthalmic and Neuro-ophthalmic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul. Immunol. Inflamm.* 28, 1285-1289. doi: 10.1080/09273948.2020.1817497
- [197] Ottaviani, D., Boso, F., Tranquillini, E., Gapeni, I., Pedrotti, G., Cozzio, S., et al. (2020). Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol. Sci.* 41, 1351-1354. doi: 10.1007/s10072-020-04449-8
- [198] Oxley, T. J., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C. P., Shoirah, H. I, Singh, P., et al. (2020). Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N. Engl. J. Med.* 382:e60. doi: 10.1056/nejmc2009787
- [199] Panico, F., Arini, A., Cantone, P., Crisci, C., and Trojano, L. (2020). Balint-Holmes syndrome due to stroke following SARS-CoV-2 infection: a single-case report. *Neurol. Sci.* 41, 3487-3489. doi: 10.1007/s10072-020-04860-1
- [200] Papi, C., Spagni, G., Alexandre, A., Calabresi, P., Della Marca, G., and Broccolini, A. (2020). Unprotected stroke management in an undiagnosed case of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:104981. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104981
- [201] Parsons, T., Banks, S., Bae, C., Gelber, J., Alahmadi, H., and Tichauer, M. (2020). COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J. Neurol.* 267, 2799-2802. doi: 10.1007/s00415-020-09951-9
- [202] Pascual-Goñi, E., Fortea, J., Martínez-Domeño, A., Rabella, N., Tecame, M., ómez-Oliva, C. G., et al. (2020). COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7:e823. doi: 10.1212/wnxi.0000000000000823

- [203] Patel, S. D., Kollar, R., Troy, P., Song, X., Khaled, M., Parra, A., et al. (2020). Malignant Cerebral Ischemia in A COVID-19 Infected Patient: Case Review and Histopathological Findings. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105231. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105231
- [204] Perlman, S., Evans, G., and Afifi, A. (1990). Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J. Exp. Med.* 172, 1127–1132. doi: 10.1084/jem.172.4.1127
- [205] Perrin, P., Collongues, N., Baloglu, S., Bedo, D., Bassand, X., Lavaux, T., et al. (2021). Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur. J. Neurol.* 28, 248–258. doi: 10.1111/ene.14491
- [206] Pessoa Neto, A. D., Alves, M. D. M., Brito, P. S. M., Moreira Neto, M., Silva, R. A. E., Teixeira Dourado, M. E., et al. (2020). Possible acute multifocal demyelinating lesions in a COVID-19 patient. *Arq. Neuropsiquiatr.* 78:666. doi: 10.1590/0004-282x20200126
- [207] Petrelli, C., Scendoni, R., Paglioriti, M., and Logullo, F. O. (2020). Acute Motor Axonal Neuropathy Related to COVID-19 Infection: A New Diagnostic Overview. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 22, 120–121. doi: 10.1097/cnd.0000000000000322
- [208] Picod, A., Dinkelacker, V., Savatovsky, J., Trouiller, P., Guéguen, A., and Engrand, N. (2020). SARS-CoV-2-associated encephalitis: arguments for a post-infectious mechanism. *Crit. Care* 24:658.
- [209] Pisano, T. J., Hakkinen, I., and Rybinnik, I. (2020). Large Vessel Occlusion Secondary to COVID-19 Hypercoagulability in a Young Patient: A Case Report and Literature Review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105307. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105307
- [210] Pissurno, N. S. C. A., Lichs, G. G. C., Santos, E. J. L. D., Druzian, A. F., Oliveira, S. M. D. V., and Paniago, A. M. M. (2020). Anosmia in the course of COVID-19: A case report. *Medicine* 99:e21280.
- [211] Politi, L. S., Salsano, E., and Grimaldi, M. (2020). Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 77, 1028–1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
- [212] Porta-Etessam, J., Matias-Guiu, J. A., González-García, N., ómez Iglesias, P. G., Santos-Bueso, E., Arriola-Villalobos, P., et al. (2020). Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache* 60, 1697–1704. doi: 10.1111/head.13902

- [213] Povlow, A., and Auerbach, A. J. (2021). Acute Cerebellar Ataxia in COVID-19 Infection: A Case Report. *J. Emerg. Med.* 60, 73–76. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.10.010
- [214] Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., and Griffith, B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* 296, E119–E120.
- [215] Prasad, A., Kataria, S., Srivastava, S., Lakhani, D. A., and Sriwastava, S. (2021). Multiple embolic stroke on magnetic resonance imaging of the brain in a COVID-19 case with persistent encephalopathy. *Clin. Imaging* 69, 285–288. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.09.010
- [216] Priftis, K., Algeri, L., Villella, S., and Spada, M. S. (2020). COVID-19 presenting with agraphia and conduction aphasia in a patient with left-hemisphere ischemic stroke. *Neurol. Sci.* 41, 3381–3384. doi: 10.1007/s10072-020-04768-w
- [217] Princiotta Cariddi, L., Tabae Damavandi, P., Carimati, F., Banfi, P., Clemenzi, A., Marelli, M., et al. (2020). Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *J. Neurol.* 267, 3157–3160.
- [218] Pugin, D., Vargas, M., Thieffry, C., Schibler, M., Grosgrurin, O., Pugin, J., et al. (2020). COVID-19-related encephalopathy responsive to high-dose glucocorticoids. *Neurology* 95, 543–546. doi: 10.1212/wnl.0000000000010354
- [219] Qiu, C., Cui, C., Hautefort, C., Haehner, A., Zhao, J., Yao, Q., et al. (2020). Olfactory and Gustatory Dysfunction as an Early Identifier of COVID-19 in Adults and Children: An International Multicenter Study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 163, 714–721. doi: 10.1177/0194599820934376
- [220] Radmanesh, A., Derman, A., Lui, Y., Raz, E., Loh, J., Hagiwara, M., et al. (2020). COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology* 297, E223–E227.
- [221] Radnis, C., Qiu, S., Jhaveri, M., Da Silva, I., Szewka, A., and Koffman, L. (2020). Radiographic and clinical neurologic manifestations of COVID-19 related hypoxemia. *J. Neurol. Sci.* 418:117119. doi: 10.1016/j.jns.2020.117119
- [222] Raj, S. L., Vasanthi, T., Baineni, R., and Sivabalan, S. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19 in Children. *Indian Pediatr.* 57, 1185–1186.
- [223] Rajdev, K., Victor, N., Buckholtz, E. S., Hariharan, P., Saeed, M. A., Hershberger, D. M., et al. (2020). A Case of Guillain-Barré Syndrome

- Associated With COVID-19. *J. Investig. Med. High Impact. Case Rep.* 8:2324709620961198.
- [224] Rana, S., Lima, A. A., Chandra, R., Valeriano, J., Desai, T., Freiberg, W., et al. (2020). Novel Coronavirus (COVID-19)-Associated Guillain-Barré Syndrome: Case Report. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 21, 240-242. doi: 10.1097/cnd.0000000000000309
- [225] Reichard, R. R., Kashani, K. B., Boire, N. A., Constantopoulos, E., Guo, Y., and Lucchinetti, C. F. (2020). Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 140, 1-6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2
- [226] Robles, L. A. (2021). Bilateral Large Vessel Occlusion Causing Massive Ischemic Stroke in a COVID-19 Patient. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30:105609. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105609
- [227] Roy-Gash, F., De Mesmay, M., Devys, J. M., Vespignani, H., Blanc, R., and Engrand, N. (2020). COVID-19-associated acute cerebral venous thrombosis: clinical, CT, MRI and EEG features. *Crit. Care* 24:419.
- [228] Sabayan, B., Moghadami, M., Assarzadegan, F., Komachali, S. H., Poorsaadat, L., Babaepour, Z., et al. (2021). COVID-19 Respiratory Illness and Subsequent Cerebrovascular Events, the Initial Iranian Experience. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30:105454. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105454
- [229] Saitta, L., Molin, A., Villani, F., Inorsi, A., Roccatagliata, L., Inglese, M., et al. (2020). Brain microvascular occlusive disorder in COVID-19: a case report. *Neurol. Sci.* 41, 3401-3404. doi: 10.1007/s10072-020-04795-7
- [230] Sampaio Rocha-Filho, P. A., and Voss, L. (2020). Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache* 60, 1797-1799. doi: 10.1111/head.13941
- [231] Sancho-Saldaña, A., Lambea-Gil, Á, Liesa, J. L. C., Caballo, M. R. B., Garay, M. H., Celada, D. R., et al. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with leptomeningeal enhancement following SARS-CoV-2 infection. *Clin. Med.* 20, e93-e94.
- [232] Sangalli, D., Polonia, V., Colombo, D., Mantero, V., Filizzolo, M., Scaccabarozzi, C., et al. (2020). A single-centre experience of intravenous thrombolysis for stroke in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.* 41, 2325-2329. doi: 10.1007/s10072-020-04591-3

- [233] Schurink, B., Roos, E., Radonic, T., Barbe, E., Bouman, C., de Boer, H., et al. (2020). Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 1, e290–e299.
- [234] Scullen, T., Keen, J., Mathkour, M., Dumont, A. S., and Kahn, L. (2020). Coronavirus 2019 (COVID-19)-Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. *World Neurosurg.* 141, e437–e446.
- [235] Sedaghat, Z., and Karimi, N. (2020). Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J. Clin. Neurosci.* 76, 233–235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062
- [236] Senel, M., Abu-Rumeileh, S., Michel, D., Garibashvili, T., Althaus, K., Kassubek, J., et al. (2020). Miller-Fisher syndrome after COVID-19: neurochemical markers as an early sign of nervous system involvement. *Eur. J. Neurol.* 27, 2378–2380. doi: 10.1111/ene.14473
- [237] Seth, V., and Kushwaha, S. (2020). Headache Due to COVID-19: A Disabling Combination. *Headache* 60, 2618–2621. doi: 10.1111/head.14006
- [238] Shah, H., Iyer, A., Zaghlool, R., and Raparla, S. (2021). Case Report: Multiple Strokes and Digital Ischemia in a Young COVID-19 Patient. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 104, 60–62. doi: 10.4269/ajtmh.20-1101
- [239] Shawkat, A., Merrell, E. T., Fadel, G. A., Amzuta, I., Amin, H., Shah, A. J., et al. (2020). Multiple Thrombotic Events in a 67-Year-Old Man 2 Weeks After Testing Positive for SARS-CoV-2: A Case Report. *Am. J. Case Rep.* 21: e925786.
- [240] Shoskes, A., Migdady, I., Fernandez, A., Ruggieri, P., and Rae-Grant, A. (2020). Cerebral Microhemorrhage and Purpuric Rash in COVID-19: The Case for a Secondary Microangiopathy. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105111. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105111
- [241] Siepmann, T., Sedghi, A., Simon, E., Winzer, S., Barlinn, J., de With, K., et al. (2021). Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* 28, 238–247. doi: 10.1111/ene.14535
- [242] Silva, M. T. T., Lima, M. A., Torezani, G., Soares, C. N., Dantas, C., Brandão, C. O., et al. (2020). Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19. *Cephalalgia* 40, 1452–1458. doi: 10.1177/0333102420965963

- [243] Smith, L. T. A. C., Hodges, C. D. R. J., Pratt, M., and Porter, I. M. (2020). Case Report: COVID-19 Patient With Chief Complaint of Anosmia and Ageusia; a Unique Perspective on Atypical Symptomatology and Management in the Military. *Mil. Med.* 185, e2176–e2179.
- [244] Soldatelli, M. D., Amaral, L. F. D., Veiga, V. C., Rojas, S. S. O., Omar, S., and Marussi, V. H. R. (2020). Neurovascular and perfusion imaging findings in coronavirus disease 2019: Case report and literature review. *Neuroradiol. J.* 33, 368–373. doi: 10.1177/1971400920941652
- [245] Sotoca, J., and Rodríguez-Álvarez, Y. (2020). COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 7:e803. doi: 10.1212/nxi.0000000000000803
- [246] Soysal, P., and Kara, O. (2020). Delirium as the first clinical presentation of the coronavirus disease 2019 in an older adult. *Psychogeriatrics* 20, 763–765. doi: 10.1111/psyg.12587
- [247] Su, X. W., Palka, S. V., Rao, R. R., Chen, F. S., Brackney, C. R., and Cambi, F. (2020). SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle Nerve* 62, E48–E49.
- [248] Sugiyama, Y., Tsuchiya, T., Tanaka, R., Ouchi, A., Motoyama, A., Takamoto, T., et al. (2020). Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report. *J. Clin. Neurosci.* 79, 30–32. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.038
- [249] Sun, T., Chen, X., Shi, S., Liu, Q., and Cheng, Y. (2019). Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels in Guillain Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurosci.* 13:717. doi: 10.3389/fnins.2019.00717
- [250] Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., et al. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 26, 681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
- [251] Tankisi, H., Tankisi, A., Harbo, T., Markvardsen, L. K., Andersen, H., and Pedersen, T. H. (2020). Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *Clin. Neurophysiol.* 131, 1931–1932. doi: 10.1016/j.clinph.2020.06.003
- [252] Tiet, M. Y., and AlShaikh, N. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK. *BMJ Case Rep.* 13:e236536. doi: 10.1136/bcr-2020-236536
- [253] Tiwari, L., Shekhar, S., Bansal, A., and Kumar, S. (2021). COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syn-

- drome in children: a case report. *Lancet Child Adolesc. Health* 5, 88–90. doi: 10.1016/s23524642(20)30314-x
- [254] To, K. F., and Lo, A. W. (2004). Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J. Pathol.* 203, 740–743. doi: 10.1002/path.1597
- [255] Toledano-Massiah, S., Badat, N., Leberre, A., Bruel, C., Ray, A., Gerber, S., et al. (2020). Unusual Brain MRI Pattern in 2 Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 41, 2204–2205. doi: 10.3174/ajnr.a6817
- [256] Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzoni, M. G., et al. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 382, 2574–2576.
- [257] Trifan, G., Goldenberg, F. D., Caprio, F. Z., Biller, J., Schneck, M., Khaja, A., et al. (2020b). Characteristics of a Diverse Cohort of Stroke Patients with SARS-CoV-2 and Outcome by Sex. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105314. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105314
- [258] Trifan, G., Hillmann, M., and Testai, F. D. (2020a). Acute Stroke as the Presenting Symptom of SARS-CoV-2 Infection in a Young Patient with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105167. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105167
- [259] Tu, T. M., Goh, C., Tan, Y. K., Leow, A. S., Pang, Y. Z., Chien, J., et al. (2020). Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 29:105379. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105379
- [260] Tunç, A., ÜnÜbal, Y., Alemdar, M., and Akyüz, E. (2020). Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J. Clin. Neurosci* 77, 227–229. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.018
- [261] Uginet, M., Breville, G., Assal, F., Lövblad, K. O., Vargas, M. I., Pugin, J., et al. (2021). COVID-19 encephalopathy: clinical and neurobiological features. *J. Med. Virol.* 93, 4374–4381. doi: 10.1002/jmv.26973
- [262] Vaira, L. A., Hopkins, C., Petrocelli, M., Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Salzano, G., et al. (2020a). Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J. Laryngol. Otol.* 134, 703–709. doi: 10.1017/s0022215120001826
- [263] Vaira, L. A., Hopkins, C., Petrocelli, M., Lechien, J. R., Soma, D., Giovanditto, F., et al. (2020b). Do olfactory and gustatory psychophysical

- scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 49:56.
- [264] Vaira, L. A., Hopkins, C., Salzano, G., Petrocelli, M., Melis, A., Cucurullo, M., et al. (2020c). Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head Neck* 42, 1560–1569. doi: 10.1002/hed.26269
- [265] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5
- [266] Vargas-Gandica, J., Winter, D., Schnippe, R., Rodriguez-Morales, A. G., Mondragon, J., Escalera-Antezana, J. P., et al. (2020). Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries. *J. Neurovirol.* 26, 785–789. doi: 10.1007/s13365-020-00875-8
- [267] Vaschetto, R., Cena, T., Sainaghi, P. P., Meneghetti, G., Bazzano, S., Vecchio, D., et al. (2020). Cerebral nervous system vasculitis in a Covid-19 patient with pneumonia. *J. Clin. Neurosci.* 79, 71–73. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.032
- [268] Vattoth, S., Abdelhady, M., Alsoub, H., Own, A., and Elsotouhy, A. (2020). Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19. *Neuroradiol. J.* 33, 374–376. doi: 10.1177/1971400920939229
- [269] Velayos Galán, A., Del Saz Saucedo, P., Peinado Postigo, F., and Bortia Paniagua, E. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Neurologia* 35, 268–269. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.04.006
- [270] Viguier, A., Delamarre, L., Duplantier, J., Olivot, J. M., and Bonneville, F. (2020). Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J. Neuroradiol.* 47, 393–394. doi: 10.1016/j.neurad.2020.04.003
- [271] Vollono, C., Rollo, E., Romozzi, M., Frisullo, G., Servidei, S., Borghetti, A., et al. (2020). Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure* 78, 109–112. doi: 10.1016/j.seizure.2020.04.009
- [272] Vu, D., Ruggiero, M., Choi, W. S., Masri, D., Flyer, M., Shykevsky, I., et al. (2020). Three unsuspected CT diagnoses of COVID-19. *Emerg. Radiol.* 27, 229–232. doi: 10.1007/s10140-020-01775-4

- [273] Wada, S., Nagasaki, Y., Arimizu, Y., Shimo, M., Matsukuma, Y., Okamoto, M., et al. (2020). Neurological Disorders Identified during Treatment of a SARS-CoV-2 Infection. *Intern. Med.* 59, 2187–2189. doi: 10.2169/internalmedicine.5447-20
- [274] Wang, A., Mandigo, G. K., Yim, P. D., Meyers, P. M., and Lavine, S. D. (2020). Stroke and mechanical thrombectomy in patients with COVID-19: technical observations and patient characteristics. *J. Neurointerv. Surg.* 12, 648–653. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016220
- [275] Webb, S., Wallace, V. C., Martin-Lopez, D., and Yogarajah, M. (2020). Guillain-Barré syndrome following COVID-19: a newly emerging post-infectious complication. *BMJ Case Rep.* 13:e236182. doi: 10.1136/bcr-2020-236182
- [276] WHO (2021). *Weekly Operational Update on COVID-19*. Geneva: WHO.
- [277] Williamson, P. O., and Minter, C. I. J. (2019). Exploring PubMed as a reliable resource for scholarly communications services. *J. Med. Libr. Assoc.* 107, 16–29.
- [278] Xiong, W., Mu, J., Guo, J., Lu, L., Liu, D., Luo, J., et al. (2020). New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology* 95, e1479–e1487.
- [279] Yaghi, S., Ishida, K., Torres, J., Mac Grory, B., Raz, E., Humbert, K., et al. (2020). SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 51, 2002–2011. doi: 10.1161/strokeaha.120.030335
- [280] Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., et al. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020, 475–481. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5
- [281] Yao, X. H., He, Z. C., Li, T. Y., Zhang, H. R., Wang, Y., Mou, H., et al. (2020). Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res.* 30, 541–543. doi: 10.1038/s41422-020-0318-5
- [282] Yong, M. H., Chan, Y. F. Z., Liu, J., Sanamandra, S. K., Kheok, S. W., Lim, K. C., et al. (2020). A Rare Case of Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis in a COVID-19 Patient. *J. Neurol. Sci.* 416:117035. doi: 10.1016/j.jns.2020.117035
- [283] Yuki, N., and Hartung, H.P. (2012). Guillain-Barre syndrome.(Disease/Disorder overview). *N. Engl. J. Med.* 366:2294.

- [284] Zayet, S., Ben Abdallah, Y., Royer, P. Y., Toko, L., Gendrin, V., and Klopfenstein, T. (2021). Encephalopathy in patients with COVID-19: “Causality or coincidence?”. *J. Med. Virol.* 93:1193. doi: 10.1002/jmv.26027
- [285] Zayet, S., Klopfenstein, T., Kovács, R., Stancescu, S., and Hagenkötter, B. (2020). Acute Cerebral Stroke with Multiple Infarctions and COVID-19, France. *Emerg. Infect. Dis.* 26, 2258–2260. doi: 10.3201/eid2609.201791
- [286] Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., and Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 19, 383–384. doi: 10.1016/s1474-4422(20)30109-5
- [287] Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3

10 – MANIFESTAZIONI AUTOIMMUNI E REUMATICHE ASSOCIATE ALLA COVID-19 NEGLI ADULTI: REVISIONE SISTEMATICA AGGIORNATA

- [1] Johns Hopkins University. *Coronavirus Resource Center*. Available online at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed December 25, 2020).
- [2] Rodriguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* (2020) 114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506
- [3] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* (2020) 19:102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
- [4] Naqvi AaT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta.* (2020) 1866:165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878
- [5] Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* (2020) 181:914–21 e910. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.011

- [6] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* (2021) 19:155–70. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6
- [7] Fujinami RS, Von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev.* (2006) 19:80–94. doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006
- [8] Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res.* (2020) 68:310–3. doi: 10.1007/s12026-020-09152-6
- [9] Kanduc D. From anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry. *Antibodies (Basel).* (2020) 9:33. doi: 10.3390/antib9030033
- [10] Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol.* (2020) 215:108426. doi: 10.1016/j.clim.2020.108426
- [11] Lucchese G, Floel A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. *Autoimmun Rev.* (2020) 19:102556. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102556
- [12] Marino Gammazza A, Legare S, Lo Bosco G, Fucarino A, Angileri F, Conway De Macario E, et al. Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19. *Cell Stress Chaperones.* (2020) 25:737–41. doi: 10.1007/s12192-020-01148-3
- [13] Lucchese G, Floel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barre syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones.* (2020) 25:731–5. doi: 10.1007/s12192-020-01145-6
- [14] Angileri F, Legare S, Marino Gammazza A, Conway De Macario E, Macario AJL, Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? *Br J Haematol.* (2020) 190:e92–3. doi: 10.1111/bjh.16883
- [15] Angileri F, Legare S, Marino Gammazza A, Conway De Macario E, JI Macario A, Cappello F. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. *Autoimmun Rev.* (2020) 19:102591. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102591

- [16] Megremis S, Walker TDJ, He X, Ollier WER, Chinoy H, Hampson L, et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* (2020) 79:1383-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217522
- [17] Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol.* (2020) 217:108480. doi: 10.1016/j.clim.2020.108480
- [18] Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? *Clin Transl Sci.* (2020). doi: 10.1111/cts.12908. [Epub ahead of print].
- [19] Schiaffino MT, Di Natale M, Garcia-Martinez E, Navarro J, Munoz-Blanco JL, Demelo-Rodriguez P, et al. Immunoserologic detection and diagnostic relevance of cross-reactive autoantibodies in coronavirus disease 2019 patients. *J Infect Dis.* (2020) 222:1439-43. doi: 10.1093/infdis/jiaa485
- [20] Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* (2020) 79:1661-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
- [21] Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* (2020) 13:1077-86. doi: 10.1111/cts.12805
- [22] Vadasz Z, Haj T, Kessel A, Toubi E. Age-related autoimmunity. *BMC Med.* (2013) 11:94. doi: 10.1186/1741-7015-11-94
- [23] Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* (2020) 370:eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
- [24] Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol.* (2020) 11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
- [25] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* (2020) 395:497-506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5

- [26] Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* (2020) 30:1–9. doi: 10.1002/rmv.2141
- [27] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* (2020) 71:762–8. doi: 10.1093/cid/ciaa248
- [28] Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* (2020) 96:467–74. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.055
- [29] Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond).* (2016) 16:129–34. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129
- [30] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* (2020) 277:2251–61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
- [31] Joob B, Wiwanitkit V. Arthralgia as an initial presentation of COVID-19: observation. *Rheumatol Int.* (2020) 40:823. doi: 10.1007/s00296-020-04561-0
- [32] Alivernini S, Cingolani A, Gessi M, Paglionico A, Pasciuto G, Tolusso B, et al. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218315. [Epub ahead of print].
- [33] Yokogawa N, Minematsu N, Katano H, Suzuki T. Case of acute arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218281. [Epub ahead of print].
- [34] Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol.* (2021) 93:192–3. doi: 10.1002/jmv.26296
- [35] Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* (2020) 6:e001350. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001350
- [36] Liew IY, Mak TM, Cui L, Vasoo S, Lim XR. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol.* (2020) 26:233. doi: 10.1097/RHU.0000000000001560
- [37] Garcia Ferrer HR, Azan A, Iraheta I, Von Feldt J, Espinoza LR, Manasson J, et al. Potential risk factors for reactive arthritis and persistence of

- symptoms at 2 years: a case-control study with longitudinal follow-up. *Clin Rheumatol.* (2018) 37:415–22. doi: 10.1007/s10067-017-3911-3
- [38] Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, Carli L, Mosca M. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Rheumatology.* (2020) 2:e518–9. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30216-2
- [39] Amezcua-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, Vazquez-Rangel A, Marquez-Velasco R, Baranda-Tovar F, et al. Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: case series study. *Ann Rheum Dis.* (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218100. [Epub ahead of print].
- [40] Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug S, Bouamri A, Mege JL, et al. Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol.* (2020) 72:1953–55. doi: 10.1002/art.41409
- [41] Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol.* (2020) 11:584241. doi: 10.3389/fimmu.2020.584241
- [42] Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* (2020) 383:288–90. doi: 10.1056/NEJMc2013656
- [43] Cuenca Saez MA, Gomez-Biezna SL. Immunoglobulin A antiphospholipid antibodies in patients with chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic. *Actas Dermosifiliogr.* (2020). doi: 10.1016/j.ad.2020.08.006. [Epub ahead of print].
- [44] Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J Thromb Haemost.* (2020) 18:2191–201. doi: 10.1111/jth.14994
- [45] Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazon MM, Alonso-Munoz J, Del Toro-Cervera J, Di Natale M, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res.* (2020) 192:113–5. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.017
- [46] Gatto M, Perricone C, Tonello M, Bistoni O, Cattelan AM, Bursi R, et al. Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multi-centre study on 122 cases. *Clin Exp Rheumatol.* (2020) 38:754–9.

- [47] Gutierrez Lopez De Ocariz X, Castro Quismondo N, Vera Guerrero E, Rodriguez Rodriguez M, Ayala Diaz R, Martinez Lopez J. Thrombosis and antiphospholipid antibodies in patients with SARS-COV-2 infection (COVID-19). *Int J Lab Hematol.* (2020) 42:e280-2. doi: 10.1111/ijlh.13320
- [48] Harzallah I, Debliquis A, Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* (2020) 18:2064-5. doi: 10.1111/jth.14867
- [49] Pineton De Chambrun M, Frere C, Miyara M, Amoura Z, Martin-Toutain I, Mathian A, et al. High frequency of antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients: a link with hypercoagulability? *J Intern Med.* (2020). doi: 10.1111/joim.13126. [Epub ahead of print].
- [50] Previtali G, Seghezzi M, Moiola V, Sonzogno A, Cerutti L, Marozzi R, et al. The pathogenesis of thromboembolic disease in covid-19 patients: could be a catastrophic antiphospholipid syndrome? *Thromb Res.* (2020) 194:192-4. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.042
- [51] Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of lupus anticoagulant positivity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open.* (2020) 3:e2017539. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17539
- [52] Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stepanian A, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res.* (2020) 195:74-6. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.016
- [53] Tvitto A, Ben-Chetrit E, Zimmerman FS, Asher E, Helviz Y. Lupus anticoagulant in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol.* (2021) 43:e17-8. doi: 10.1111/ijlh.13334
- [54] Xiao M, Zhang Y, Zhang S, Qin X, Xia P, Cao W, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* (2020) 72:1998-2004. doi: 10.1002/art.41425
- [55] Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* (2020) 50:580-6. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9
- [56] Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, Weber M, et al. Severe COVID-19 is associated with elevated serum IgA and antiphospholipid IgA-antibodies. *Clin Infect Dis.* (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa1496. [Epub ahead of print].

- [57] Liu T, Gu J, Wan L, Hu Q, Teng J, Liu H, et al. “Non-criteria” antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort. *Arthritis Res Ther.* (2020) 22:33. doi: 10.1186/s13075-020-2131-4
- [58] Frankel M, Feldman I, Levine M, Frank Y, Bogot NR, Benjaminov O, et al. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report. *J Clin Endocrinol Metab.* (2020) 105:3745–9. doi: 10.1210/clinem/dgaa487
- [59] Maria ATJ, Diaz-Cau I, Benejean JM, Nutz A, Schiffmann A, Biron-Andreani C, et al. Flare of antiphospholipid syndrome in the course of COVID-19. *TH Open.* (2020) 4:e207–10. doi: 10.1055/s-0040-1716735
- [60] Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* (2020) 127:1374–80. doi: 10.1111/1471-0528.16339
- [61] Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosh K, Hanhart J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virol.* (2021) 93:139–40. doi: 10.1002/jmv.26229
- [62] Shaigany S, Gnirke M, Guttmann A, Chong H, Meehan S, Raabe V, et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet.* (2020) 396:e8–10. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31526-9
- [63] Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, Scheers-Masters J. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med.* (2020) 39:253.e1–2. doi: 10.1016/j.ajem.2020.06.053
- [64] Lidder AK, Pandit SA, Lazzaro DR. An adult with COVID-19 Kawasaki-like syndrome and ocular manifestations. *Am J Ophthalmol Case Rep.* (2020) 20:100875. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100875
- [65] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* (2020) 383:334–46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
- [66] Richard I, Robinson B, Dawson A, Aya A, Ali R. An atypical presentation of fulminant myocarditis secondary to COVID-19 infection. *Cureus.* (2020) 12:e9179. doi: 10.7759/cureus.9179

- [67] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) 5:819–24. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
- [68] Boraschi P. COVID-19 pulmonary involvement: is really an interstitial pneumonia? *Acad Radiol.* (2020) 27:900. doi: 10.1016/j.acra.2020.04.010
- [69] Salvat Davila C, Suarez Fernandez JP, Dominguez Grande ML, Vigil Diaz C, Fernandez Llana B, Martin Fernandez N, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) pneumonia: incidental finding on (18)F-FDG PET/CT study for vasculitis diagnosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* (2020). doi: 10.1016/j.remn.2020.06.013. [Epub ahead of print].
- [70] Oda R, Inagaki T, Ishikane M, Hotta M, Shimomura A, Sato M, et al. Case of adult large vessel vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis.* (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218440. [Epub ahead of print].
- [71] Vacchi C, Meschiari M, Milic J, Marietta M, Tonelli R, Alfano G, et al. COVID-19-associated vasculitis and thrombotic complications: from pathological findings to multidisciplinary discussion. *Rheumatology (Oxford).* (2020) 59:e147–50. doi: 10.1093/rheumatology/keaa581
- [72] Carnevale S, Beretta P, Morbini P. Direct endothelial damage and vasculitis due to SARS-CoV-2 in small bowel submucosa of COVID-19 patient with diarrhea. *J Med Virol.* (2021) 93:61–3. doi: 10.1002/jmv.26119
- [73] Hussein A, Al Khalil K, Bawazir YM. Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis presented as pulmonary hemorrhage in a positive COVID-19 patient: a case report. *Cureus.* (2020) 12:e9643. doi: 10.7759/cureus.9643
- [74] Uppal NN, Kello N, Shah HH, Khanin Y, De Oleo IR, Epstein E, et al. *De novo* ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep.* (2020) 5:2079–83. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.012
- [75] Suso AS, Mon C, Onate Alonso I, Galindo Romo K, Juarez RC, Ramirez CL, et al. IgA vasculitis with nephritis (henoch-schonlein purpura) in a COVID-19 patient. *Kidney Int Rep.* (2020) 5:2074–8. doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.016
- [76] Allez M, Denis B, Bouaziz JD, Battistella M, Zagdanski AM, Bayart J, et al. COVID-19-related IgA vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* (2020) 72:1952–3. doi: 10.1002/art.41428

- [77] Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2020) 24:9695–7. doi: 10.26355/eurrev_202009_23060
- [78] Slimani Y, Abbassi R, El Fatoiki FZ, Barrou L, Chiheb S. Systemic lupus erythematosus and varicella-like rash following COVID-19 in a previously healthy patient. *J Med Virol.* (2021) 93:1184–7. doi: 10.1002/jmv.26513
- [79] Mantovani Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin Rheumatol.* (2020) 39:2811–5. doi: 10.1007/s10067-020-05310-1
- [80] Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, Hamroun S, Delettre AS, Thomas M, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* (2021) 80:e42. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217573
- [81] Mehan WA, Yoon BC, Lang M, Li MD, Rincon S, Buch K. Paraspinal myositis in patients with COVID-19 infection. *Am J Neuroradiol.* (2020) 41:1949–52. doi: 10.3174/ajnr.A6711
- [82] Ye C, Cai S, Shen G, Guan H, Zhou L, Hu Y, et al. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Ann Rheum Dis.* (2020) 79:1007–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217627
- [83] Scire CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CON-TROL-19). *Clin Exp Rheumatol.* (2020) 38:748–53.
- [84] Cho J, Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Hoi A, Golder V, Chen YH, et al. COVID-19 infection in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Asia Pacific Lupus Collaboration. *Int J Rheum Dis.* (2020) 23:1255–7. doi: 10.1111/1756-185X.13937
- [85] Kondo Y, Kaneko Y, Oshige T, Fukui H, Saito S, Okayama M, et al. Exacerbation of immune thrombocytopaenia triggered by COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218157. [Epub ahead of print].
- [86] Merli M, Ageno W, Sessa F, Salvini M, Caramazza D, Mora B, et al. Recurrence of immune thrombocytopenia at the time of SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol.* (2020) 99:1951–2. doi: 10.1007/s00277-020-04130-2

- [87] Prieto-Perez L, Fortes J, Soto C, Vidal-Gonzalez A, Alonso-Riano M, Lafarga M, et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Mod Pathol.* (2020) 33:2139–46. doi: 10.1038/s41379-020-0613-1
- [88] Prilutskiy A, Kritselis M, Shevtsov A, Yambayev I, Vadlamudi C, Zhao Q, et al. SARS-CoV-2 infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol.* (2020) 154:466–74. doi: 10.1093/ajcp/aqaa124
- [89] Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care.* (2020) 24:244. doi: 10.1186/s13054-020-02941-3
- [90] Debliquis A, Harzallah I, Mootien JY, Poidevin A, Labro G, Mejri A, et al. Haemophagocytosis in bone marrow aspirates in patients with COVID-19. *Br J Haematol.* (2020) 190:e70–3. doi: 10.1111/bjh.16860
- [91] Dimopoulos G, De Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable Anakinra responses in severe Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe.* (2020) 28:117–23 e111. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.007
- [92] Faguer S, Del Bello A, Abravanel F, Nicolau-Travers ML, Kamar N. Tocilizumab for hemophagocytic syndrome in a kidney transplant recipient with COVID-19. *Ann Intern Med.* (2020) 173:501–3. doi: 10.7326/L20-0419
- [93] Hakim NN, Chi J, Olazagasti C, Liu JM. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis versus cytokine release syndrome in severe COVID-19 patients. *Exp Biol Med (Maywood).* (2021) 246:5–9. 1535370220962043. doi: 10.1177/1535370220962043
- [94] Wood H, Jones JR, Hui K, Mare T, Pirani T, Galloway J, et al. Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. *Br J Haematol.* (2020) 190:e283–5. doi: 10.1111/bjh.16934
- [95] Chen W, Li Z, Yang B, Wang P, Zhou Q, Zhang Z, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol.* (2020) 190:179–84. doi: 10.1111/bjh.16885
- [96] Artru F, Alberio L, Moradpour D, Stalder G. Acute immune thrombocytopenic purpura in a patient with COVID-19 and decompensated cirrhosis. *BMJ Case Rep.* (2020) 13:e236815. doi: 10.1136/bcr-2020-236815

- [97] Bennett J, Brown C, Rouse M, Hoffmann M, Ye Z. Immune thrombocytopenia purpura secondary to COVID-19. *Cureus*. (2020) 12:e9083. doi: 10.7759/cureus.9083
- [98] Bomhof G, Mutsaers P, Leebeek FWG, Te Boekhorst PaW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. (2020) 190:e61-4. doi: 10.1111/bjh.16850
- [99] Deruelle E, Ben Hadj Salem O, Sep Hieng S, Pichereau C, Outin H, Jamme M. Immune thrombocytopenia in a patient with COVID-19. *Int J Hematol*. (2020) 112:883-8. doi: 10.1007/s12185-020-02943-5
- [100] Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Sevtap S, Kart-Yasar K. Immune thrombocytopenia in a very elderly patient with Covid-19. *Front Med (Lausanne)*. (2020) 7:404. doi: 10.3389/fmed.2020.00404
- [101] Hu Z, Chen W, Liang W, Xu C, Sun W, Yi Y. Severe exacerbation of immune thrombocytopenia and COVID-19: the favorable response to corticosteroid-based therapy-a case report. *Ann Hematol*. (2020). doi: 10.1007/s00277-020-04070-x. [Epub ahead of print].
- [102] Humbert S, Razanamahery J, Payet-Revest C, Bouiller K, Chirouze C. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. *Med Mal Infect*. (2020) 50:459-60. doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.003
- [103] Levesque V, Millaire E, Corsilli D, Rioux-Masse B, Carrier FM. Severe immune thrombocytopenic purpura in critical COVID-19. *Int J Hematol*. (2020) 112:746-50. doi: 10.1007/s12185-020-02931-9
- [104] Mahevas M, Moulis G, Andres E, Riviere E, Garzaro M, Crickx E, et al. Clinical characteristics, management and outcome of COVID-19-associated immune thrombocytopenia: a French multicentre series. *Br J Haematol*. (2020) 190:e224-9. doi: 10.1111/bjh.17024
- [105] Malik J, Javaid M, Majedi O, Ishaq U, Zahid T. Paying in blood: a case of thrombocytopenia in Covid-19. *Cureus*. (2020) 12:e9791. doi: 10.7759/cureus.9791
- [106] Martincic Z, Skopec B, Renner K, Mavric M, Vovko T, Jereb M, et al. Severe immune thrombocytopenia in a critically ill COVID-19 patient. *Int J Infect Dis*. (2020) 99:269-71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.002
- [107] Murt A, Eskazan AE, Yilmaz U, Ozkan T, Ar MC. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *J Med Virol*. (2021) 93:43-5. doi: 10.1002/jmv.26138
- [108] Nesr G, Garnett C, Bailey C, Koshy R, Arami S. Immune thrombocytopenia flare with mild COVID-19 infection in pregnancy: a case report. *Br J Haematol*. (2020) 190:e146-8. doi: 10.1111/bjh.16928

- [109] Pascolini S, Granito A, Muratori L, Lenzi M, Muratori P. Coronavirus disease associated immune thrombocytopenia: Causation or correlation? *J Microbiol Immunol Infect.* (2020). doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.006. [Epub ahead of print].
- [110] Patel T, Stanton N, Gkikas I, Triantafyllopoulou DID. Severe thrombocytopenia secondary to COVID-19. *BMJ Case Rep.* (2020) 13:e237645. doi: 10.1136/bcr-2020-237645
- [111] Revuz S, Vernier N, Saadi L, Campagne J, Poussing S, Maurier F. Immune thrombocytopenic purpura in patients with COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med.* (2020) 7:001751. doi: 10.12890/2020_001751
- [112] Sadr S, Seyedalinalghi S, Ghiasvand F, Hassan Nezhad M, Javadian N, Hossienzade R, et al. Isolated severe thrombocytopenia in a patient with COVID-19: a case report. *IDCases.* (2020) 21:e00820. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00820
- [113] Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andres E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* (2020) 382:e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
- [114] Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol.* (2021) 100:37-43. doi: 10.1007/s00277-020-04256-3
- [115] Berzuini A, Bianco C, Paccapelo C, Bertolini F, Gregato G, Cattaneo A, et al. Red cell-bound antibodies and transfusion requirements in hospitalized patients with COVID-19. *Blood.* (2020) 136:766-8. doi: 10.1182/blood.2020006695
- [116] Patil NR, Herc ES, Girgis M. Cold agglutinin disease and autoimmune hemolytic anemia with pulmonary embolism as a presentation of COVID-19 infection. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* (2020). doi: 10.1016/j.hemonc.2020.06.005. [Epub ahead of print].
- [117] Maslov DV, Simenson V, Jain S, Badari A. COVID-19 and cold agglutinin hemolytic anemia. *TH Open.* (2020) 4:e175-7. doi: 10.1055/s-0040-1715791
- [118] Huscenot T, Galland J, Ouvrat M, Rossignol M, Mouly S, Sene D, et al. SARS-CoV-2-associated cold agglutinin disease: a report of two cases. *Ann Hematol.* (2020) 99:1943-4. doi: 10.1007/s00277-020-04129-9

- [119] Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19). *Br J Haematol.* (2020) 190:e183-4. doi: 10.1111/bjh.16892
- [120] Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Yesilbag Z, Kart-Yasar K. Severe autoimmune hemolytic anemia in COVID-19 infection, safely treated with steroids. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* (2020) 12:e2020053. doi: 10.4084/MJHID.2020.053
- [121] Capes A, Bailly S, Hantson P, Gerard L, Laterre PF. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* (2020) 99:1679-80. doi: 10.1007/s00277-020-04137-9
- [122] Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* (2020) 190:29-31. doi: 10.1111/bjh.16794
- [123] Li M, Nguyen CB, Yeung Z, Sanchez K, Rosen D, Bushan S. Evans syndrome in a patient with COVID-19. *Br J Haematol.* (2020) 190:e59-61. doi: 10.1111/bjh.16846
- [124] Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Kart-Yasar K. Covid-19 associated autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: report of a case. *Thromb Res.* (2020) 195:136-8. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.005
- [125] Albiol N, Awol R, Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19. *Ann Hematol.* (2020) 99:1673-4. doi: 10.1007/s00277-020-04097-0
- [126] Franchini M, Glingani C, De Donno G, Casari S, Caruso B, Terenziani I, et al. The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. *Am J Hematol.* (2020) 95:E197-8. doi: 10.1002/ajh.25865
- [127] Battesti G, El Khalifa J, Abdelhedi N, Ferre V, Bouscarat F, Picard-Dahan C, et al. New insights in COVID-19-associated chilblains: a comparative study with chilblain lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83:1219-22. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.1018
- [128] Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol.* (2020) 156:998-1003. doi: 10.1001/jama-dermatol.2020.2368
- [129] Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): histologic, immu-

- nofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83:870–5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.145
- [130] Cordoro KM, Reynolds SD, Wattier R, Mccalmont TH. Clustered cases of acral perniosis: clinical features, histopathology, and relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol.* (2020) 37:419–23. doi: 10.1111/pde.14227
- [131] Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Abellas P, Moreno-Garcia Del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e536–7. doi: 10.1111/jdv.16663
- [132] Caputo V, Schroeder J, Rongioletti F. A generalized purpuric eruption with histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis in a patient severely ill with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e579–81. doi: 10.1111/jdv.16737
- [133] Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e541–2. doi: 10.1111/jdv.16670
- [134] Negrini S, Guadagno A, Greco M, Parodi A, Burlando M. An unusual case of bullous haemorrhagic vasculitis in a COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e675–6. doi: 10.1111/jdv.16760
- [135] De Perosanz-Lobo D, Fernandez-Nieto D, Burgos-Blasco P, Selda-Enriquez G, Carretero I, Moreno C, et al. Urticarial vasculitis in COVID-19 infection: a vasculopathy-related symptom? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e566–8. doi: 10.1111/jdv.16713
- [136] Nasiri S, Dadkhahfar S, Abasifar H, Mortazavi N, Gheisari M. Urticarial vasculitis in a COVID-19 recovered patient. *Int J Dermatol.* (2020) 59:1285–6. doi: 10.1111/ijd.15112
- [137] Tahir A, Sohail Z, Nasim B, Parmar NV. Widespread cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection. *Int J Dermatol.* (2020) 59:1278–9. doi: 10.1111/ijd.15106
- [138] Verheyden M, Grosber M, Gutermuth J, Velkeniers B. Relapsing symmetric livedo reticularis in a patient with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34:e684–6. doi: 10.1111/jdv.16773
- [139] Ozaras R, Berk A, Ucar DH, Duman H, Kaya F, Mutlu H. Covid-19 and exacerbation of psoriasis. *Dermatol Ther.* (2020) 33:e13632. doi: 10.1111/dth.13632

- [140] Gananandan K, Sacks B, Ewing I. Gutttate psoriasis secondary to COVID-19. *BMJ Case Rep.* (2020) 13:e237367. doi: 10.1136/bcr-2020-237367
- [141] De Stefano L, Rossi S, Montecucco C, Bugatti S. Transient monoarthritis and psoriatic skin lesions following COVID-19. *Ann Rheum Dis.* (2020). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218520. [Epub ahead of print].
- [142] Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, Garcia-Garcia J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology.* (2020) 95:e1060-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
- [143] Foresti C, Servalli MC, Frigeni B, Rifino N, Storti B, Gritti P, et al. COVID-19 provoking Guillain-Barre syndrome: the Bergamo case series. *Eur J Neurol.* (2020). doi: 10.1111/ene.14549. [Epub ahead of print].
- [144] Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol.* (2020). doi: 10.1007/s00415-020-10251-5. [Epub ahead of print].
- [145] Koh JS, De Silva DA, Quek AML, Chiew HJ, Tu TM, Seet CYH, et al. Neurology of COVID-19 in Singapore. *J Neurol Sci.* (2020) 418:117118. doi: 10.1016/j.jns.2020.117118
- [146] Dixon L, Coughlan C, Karunaratne K, Gorgoraptis N, Varley J, Huselbee J, et al. Immunosuppression for intracranial vasculitis associated with SARS-CoV-2: therapeutic implications for COVID-19 cerebrovascular pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2021) 92:103-4. doi: 10.1136/jnnp-2020-324291
- [147] Oliveira RMC, Santos DH, Olivetti BC, Takahashi JT. Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection. *Arq Neuropsiquiatr.* (2020) 78:385-6. doi: 10.1590/0004-282X20200052
- [148] Palao M, Fernandez-Diaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord.* (2020) 45:102377. doi: 10.1016/j.msard.2020.102377
- [149] Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol.* (2020) 40:398-402. doi: 10.1097/WNO.0000000000001049

- [150] Parrotta E, Kister I, Charvet L, Sammarco C, Saha V, Charlson RE, et al. COVID-19 outcomes in MS: observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2020) 7:e835. doi: 10.1212/NXI.0000000000000835
- [151] Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. *Myasthenia gravis* associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med.* (2020) 173:1027–8. doi: 10.7326/L20-0845
- [152] Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP, Zambon AA, Mendonca RH, Souza PVS, et al. *Myasthenia gravis* and COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Front Neurol.* (2020) 11:1053. doi: 10.3389/fneur.2020.01053
- [153] Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* (2020) 62:254–8. doi: 10.1002/mus.26918
- [154] Huang H, Zhang M, Chen C, Zhang H, Wei Y, Tian J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with preexisting ILD: A retrospective study in a single center in Wuhan, China. *J Med Virol.* (2020) 92:2742–50. doi: 10.1002/jmv.26174
- [155] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* (2020) 8:420–2. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30076-x
- [156] Flikweert AW, Grootenboers M, Yick DCY, Du Mee AWF, Van Der Meer NJM, Rettig TCD, et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *J Crit Care.* (2020) 59:149–55. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.002
- [157] Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* (2005) 60:401–9. doi: 10.1136/thx.2004.030205
- [158] Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* (2020) 20:425–34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
- [159] Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A

- Longitudinal Study. *Radiology*. (2020) 296:E55–64. doi: 10.1148/radiol.2020200843
- [160] Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. (2020) 55:2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020
- [161] Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: a novel entity. *Indian J Ophthalmol*. (2020) 68:2291–3. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20
- [162] Moeinzadeh F, Dezfouli M, Naimi A, Shahidi S, Moradi H. Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19 infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. *Iran J Kidney Dis*. (2020) 14:239–42.
- [163] Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. (2020) 98:228–31. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006
- [164] Deshmukh S, Zhou XJ, Hiser W. Collapsing glomerulopathy in a patient of Indian descent in the setting of COVID-19. *Ren Fail*. (2020) 42:877–80. doi: 10.1080/0886022X.2020.1811122
- [165] Prendecki M, Clarke C, Cairns T, Cook T, Roufosse C, Thomas D, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney Int*. (2020) 98:780–1. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.009
- [166] Calabrese E, Zorzi F, Monteleone G, Del Vecchio Blanco G. Onset of ulcerative colitis during SARS-CoV-2 infection. *Dig Liver Dis*. (2020) 52:1228–9. doi: 10.1016/j.dld.2020.06.003
- [167] Guerra I, Algaba A, Jimenez L, Mar Aller M, Garza D, Bonillo D, et al. Incidence, clinical characteristics, and evolution of SARS-CoV-2 infection in patients with inflammatory bowel disease: a single-center study in Madrid, Spain. *Inflamm Bowel Dis*. (2021) 27:25–33. doi: 10.1093/ibd/izaa221
- [168] Bezzio C, Saibeni S. Severe Ibd Flares and Covid-19: expand the gastroenterology-surgery team to include an infectious disease specialist. *Gastroenterology*. (2020). doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.082.
- [169] Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. (2020) 105:2367–70. doi: 10.1210/clinem/dgaa276

11 – LA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE POTREBBE ESSERE UN TRATTAMENTO EFFICACE PER LA LONG-COVID E LA SINDROME DA FATICA POST COVID-19? LEZIONI DALLO STUDIO QURE PER LA SINDROME DA FATICA Q-FEVER

- [1] Kumar, S.; Veldhuis, A.; Malhotra, T. Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Front. Psychol.* **2021**, *12*, 553.
- [2] Mazza, M.G.; Palladini, M.; De Lorenzo, R.; Magnaghi, C.; Poletti, S.; Furlan, R.; Ciceri, F.; Rovere-Querini, P.; Benedetti, F.; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav. Immun.* **2021**, *94*, 138–147.
- [3] COVID-19 dashboard. Available online: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed on 19 October 2021).
- [4] Thye, A.Y.-K.; Law, J.W.-F.; Pusparajah, P.; Letchumanan, V.; Chan, K.-G.; Lee, L.-H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs): An impending global crisis. *Biomedicines* **2021**, *9*, 1303.
- [5] Update on Omicron. Available online: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron> (accessed on 5 December 2021).
- [6] Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. Available online: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (accessed on 5 December 2021).
- [7] Wiersinga, W.J.; Rhodes, A.; Cheng, A.C.; Peacock, S.J.; Prescott, H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* **2020**, *324*, 782–793.
- [8] Cevik, M.; Kuppalli, K.; Kindrachuk, J.; Peiris, M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* **2020**, *371*.
- [9] Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet* **2021**, *397*, 220–232.
- [10] Nalbandian, A.; Sehgal, K.; Gupta, A.; Madhavan, M.V.; McGroder, C.; Stevens, J.S.; Cook, J.R.; Nordvig, A.S.; Shalev, D.; Sehrawat, T.S. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* **2021**, *27*, 601–615.
- [11] Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; Wang, W.; Song, H.; Huang, B.; Zhu, N. Genomic characterisation and epidemiology

- of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **2020**, *395*, 565–574.
- [12] Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P.; Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 141–154.
- [13] Azkur, A.K.; Akdis, M.; Azkur, D.; Sokolowska, M.; van de Veen, W.; Brügggen, M.C.; O'Mahony, L.; Gao, Y.; Nadeau, K.; Akdis, C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* **2020**, *75*, 1564–1581.
- [14] Haanen, C.; Vermes, I. Apoptosis and inflammation. *Mediat. Inflamm.* **1995**, *4*, 5–15.
- [15] Yang, Y.; Jiang, G.; Zhang, P.; Fan, J. Programmed cell death and its role in inflammation. *Mil. Med. Res.* **2015**, *2*, 1–12.
- [16] Nailwal, H.; Chan, F.K.-M. Necroptosis in anti-viral inflammation. *Cell Death Differ.* **2019**, *26*, 4–13.
- [17] Jorgensen, I.; Miao, E.A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol. Rev.* **2015**, *265*, 130–142.
- [18] Zhou, X.; Ye, Q. Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1566.
- [19] Levin, B.R.; Baquero, F.; Ankomah, P.P.; McCall, I.C. Phagocytes, antibiotics, and self-limiting bacterial infections. *Trends Microbiol.* **2017**, *25*, 878–892.
- [20] Levin, B.R.; Antia, R. Why we don't get sick: The within-host population dynamics of bacterial infections. *Science* **2001**, *292*, 1112–1115.
- [21] Dobson, G.P.; Biros, E.; Letson, H.L.; Morris, J.L. Living in a Hostile World: Inflammation, New Drug Development, and Coronavirus. *Front. Immunol.* **2021**, *11*, 1–23.
- [22] Icenogle, T. COVID-19: Infection or autoimmunity. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 1–11.
- [23] Halpert, G.; Shoenfeld, Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun. Rev.* **2020**, *19*, 102695.
- [24] Wu, Y.; Xu, X.; Chen, Z.; Duan, J.; Hashimoto, K.; Yang, L.; Liu, C.; Yang, C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *87*, 18–22.
- [25] Yuki, K.; Fujiogi, M.; Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin. Immunol.* **2020**, *215*, 108427.

- [26] Xiang, Y.-T.; Yang, Y.; Li, W.; Zhang, L.; Zhang, Q.; Cheung, T.; Ng, C.H. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry* **2020**, *7*, 228–229.
- [27] Psychiatry, L. Send in the therapists? *Lancet Psychiatry* **2020**, *7*, 291.
- [28] Amsalem, D.; Dixon, L.B.; Neria, Y. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak and mental health: Current risks and recommended actions. *JAMA Psychiatry* **2021**, *78*, 9–10.
- [29] Rogers, J.P.; Chesney, E.; Oliver, D.; Pollak, T.A.; McGuire, P.; Fusar-Poli, P.; Zandi, M.S.; Lewis, G.; David, A.S. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* **2020**, *7*, 611–627.
- [30] Kępińska, A.P.; Iyegbe, C.O.; Vernon, A.C.; Yolken, R.; Murray, R.M.; Pollak, T.A. Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza pandemic: Mechanisms of psychosis risk. *Front. Psychiatry* **2020**, *11*, 72.
- [31] Ahmed, H.; Patel, K.; Greenwood, D.C.; Halpin, S.; Lewthwaite, P.; Salawu, A.; Eyre, L.; Breen, A.; O'Connor, R.; Jones, A. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* **2020**, *52*.
- [32] Lam, M.H.-B.; Wing, Y.-K.; Yu, M.W.-M.; Leung, C.-M.; Ma, R.C.; Kong, A.P.; So, W.; Fong, S.Y.-Y.; Lam, S.-P. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: Long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169*, 2142–2147.
- [33] Hong, X.; Carrier, G.W.; Zhao, X.; Jiang, Y.; Zhou, W.; Wei, J. Post-traumatic stress disorder in convalescent severe acute respiratory syndrome patients: A 4-year follow-up study. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2009**, *31*, 546–554.
- [34] Cheng, S.K.; Wong, C.; Tsang, J.; Wong, K. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Psychol. Med.* **2004**, *34*, 1187–1195.
- [35] Mazza, M.G.; De Lorenzo, R.; Conte, C.; Poletti, S.; Vai, B.; Bollettini, I.; Melloni, E.M.T.; Furlan, R.; Ciceri, F.; Rovere-Querini, P. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *89*, 594–600.

- [36] Ma, Y.-F.; Li, W.; Deng, H.-B.; Wang, L.; Wang, Y.; Wang, P.-H.; Bo, H.-X.; Cao, J.; Wang, Y.; Zhu, L.-Y. Prevalence of depression and its association with quality of life in clinically stable patients with COVID-19. *J. Affect. Disord.* **2020**, *275*, 145–148.
- [37] De Lorenzo, R.; Conte, C.; Lanzani, C.; Benedetti, F.; Roveri, L.; Mazza, M.G.; Brioni, E.; Giacalone, G.; Canti, V.; Sofia, V. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0239570.
- [38] Varatharaj, A.; Thomas, N.; Ellul, M.A.; Davies, N.W.; Pollak, T.A.; Tenorio, E.L.; Sultan, M.; Easton, A.; Breen, G.; Zandi, M. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* **2020**, *7*, 875–882.
- [39] Siu, J.Y.-M. The SARS-associated stigma of SARS victims in the post-SARS era of Hong Kong. *Qual. Health Res.* **2008**, *18*, 729–738.
- [40] Jones, C.; Humphris, G.; Griffiths, R. Psychological morbidity following critical illness—the rationale for care after intensive care. *Clin. Intensive Care* **1998**, *9*, 199–205.
- [41] Brooks, S.K.; Webster, R.K.; Smith, L.E.; Woodland, L.; Wessely, S.; Greenberg, N.; Rubin, G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet* **2020**, *395*, 912–920.
- [42] Asmundson, G.J.; Taylor, S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. *J. Anxiety Disord.* **2020**, *70*, 102196.
- [43] Chaves, C.; Castellanos, T.; Abrams, M.; Vazquez, C. The impact of economic recessions on depression and individual and social well-being: The case of Spain (2006–2013). *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **2018**, *53*, 977–986.
- [44] Greenberg, N.; Docherty, M.; Gnanapragasam, S.; Wessely, S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *BMJ* **2020**, *368*.
- [45] Vanderlind, W.M.; Rabinovitz, B.B.; Miao, I.Y.; Oberlin, L.E.; Bueno-Castellano, C.; Fridman, C.; Jaywant, A.; Kanellopoulos, D. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: Implications for treatment. *Curr. Opin. Psychiatry* **2021**, *34*, 420.
- [46] De Sousa, G.M.; Júnior, V.D.d.O.T.; de Meiroz Grilo, M.L.P.; Coelho, M.L.G.; de Lima-Araújo, G.L.; Schuch, F.B.; Galvão-Coelho, N.L.

- Mental Health in COVID-19 Pandemic: A Meta-Review of Prevalence Meta-Analyses. *Front. Psychol.* **2021**, *12*.
- [47] Nie, X.-D.; Wang, Q.; Wang, M.-N.; Zhao, S.; Liu, L.; Zhu, Y.-L.; Chen, H. Anxiety and depression and its correlates in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* **2021**, *25*, 109–114.
- [48] Shanbehzadeh, S.; Tavahomi, M.; Zanjari, N.; Ebrahimi-Takamjani, I.; Amiri-Arimi, S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J. Psychosom. Res.* **2021**, 110525.
- [49] Sykes, D.L.; Holdsworth, L.; Jawad, N.; Gunasekera, P.; Morice, A.H.; Crooks, M.G. Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it? *Lung* **2021**, *199*, 113–119.
- [50] Raman, B.; Cassar, M.P.; Tunncliffe, E.M.; Filippini, N.; Griffanti, L.; Alfaro-Almagro, F.; Okell, T.; Sheerin, F.; Xie, C.; Mahmood, M. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* **2021**, *31*, 100683.
- [51] Tomasoni, D.; Bai, F.; Castoldi, R.; Barbanotti, D.; Falcinella, C.; Mulè, G.; Mondatore, D.; Tavelli, A.; Vegni, E.; Marchetti, G. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 1175–1179.
- [52] Islam, M.; Islam, U.S.; Mosaddek, A.S.M.; Potenza, M.N.; Pardhan, S. Treatment, persistent symptoms, and depression in people infected with COVID-19 in Bangladesh. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 1453.
- [53] Van den Borst, B.; Peters, J.B.; Brink, M.; Schoon, Y.; Bleeker-Rovers, C.P.; Schers, H.; van Hees, H.W.; van Helvoort, H.; van den Boogaard, M.; van der Hoeven, H. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2020**.
- [54] De Graaf, M.; Antoni, M.; Ter Kuile, M.; Arbous, M.; Duiniveld, A.; Feltkamp, M.; Groeneveld, G.; Hinnen, S.; Janssen, V.; Lijfering, W. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *EClinicalMedicine* **2021**, *32*, 100731.
- [55] Bonazza, F.; Borghi, L.; di San Marco, E.C.; Piscopo, K.; Bai, F.; Monforte, A.d.A.; Vegni, E. Psychological outcomes after hospitalization for COVID-19: Data from a multidisciplinary follow-up screening program for recovered patients. *Res. Psychother. Psychopathol. Process Outcome* **2020**, *23*, 247–255.

- [56] Bellan, M.; Soddu, D.; Balbo, P.E.; Baricich, A.; Zeppegno, P.; Avanzi, G.C.; Baldon, G.; Bartolomei, G.; Battaglia, M.; Battistini, S. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open* 2021, 4, e2036142.
- [57] Tripathy, S.; Acharya, S.P.; Singh, S.; Patra, S.; Mishra, B.R.; Kar, N. Post traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in patients after intensive care unit discharge—a longitudinal cohort study from a LMIC tertiary care centre. *BMC Psychiatry* 2020, 20, 1–11.
- [58] Wang, C.; Chudzicka-Czupalla, A.; Tee, M.L.; Núñez, M.I.L.; Tripp, C.; Fardin, M.A.; Habib, H.A.; Tran, B.X.; Adamus, K.; Anlacan, J. A chain mediation model on COVID-19 symptoms and mental health outcomes in Americans, Asians and Europeans. *Sci. Rep.* 2021, 11, 1–12.
- [59] Xiong, J.; Lipsitz, O.; Nasri, F.; Lui, L.M.; Gill, H.; Phan, L.; Chen-Li, D.; Jacobucci, M.; Ho, R.; Majeed, A. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 2020.
- [60] Liu, D.; Baumeister, R.F.; Veilleux, J.C.; Chen, C.; Liu, W.; Yue, Y.; Zhang, S. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res.* 2020, 292, 113297.
- [61] Mannan, A.; Mehedi, H.; Chy, N.; Qayum, M.O.; Akter, F.; Rob, M.; Biswas, P.; Hossain, S.; Ayub, M.I. A multi-centre, cross-sectional study on coronavirus disease 2019 in Bangladesh: Clinical epidemiology and short-term outcomes in recovered individuals. *New Microbes New Infect.* 2021, 40, 100838.
- [62] Cai, X.; Hu, X.; Ekumi, I.O.; Wang, J.; An, Y.; Li, Z.; Yuan, B. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2020, 28, 1030–1039.
- [63] Speth, M.M.; Singer-Cornelius, T.; Oberle, M.; Gengler, I.; Brockmeier, S.J.; Sedaghat, A.R. Mood, anxiety and olfactory dysfunction in COVID-19: Evidence of central nervous system involvement? *Laryngoscope* 2020, 130, 2520–2525.
- [64] Wang, P.R.; Oyem, P.C.; Viguera, A.C. Prevalence of psychiatric morbidity following discharge after COVID-19 hospitalization. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2020, 69, 131–132.
- [65] Kang, E.; Lee, S.Y.; Kim, M.S.; Jung, H.; Kim, K.H.; Kim, K.-N.; Park, H.Y.; Lee, Y.J.; Cho, B.; Sohn, J.H. The psychological burden of CO-

- VID-19 stigma: Evaluation of the mental health of isolated mild condition COVID-19 patients. *J. Korean Med. Sci.* **2021**, *36*.
- [66] Hajure, M.; Tariku, M.; Mohammedhussein, M.; Dule, A. Depression, Anxiety and Associated Factors Among Chronic Medical Patients Amid COVID-19 Pandemic in Mettu Karl Referral Hospital, Mettu, Ethiopia, 2020. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2020**, *16*, 2511–2518.
- [67] Almeria, M.; Cejudo, J.C.; Sotoca, J.; Deus, J.; Krupinski, J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav. Immun. Health* **2020**, *9*, 100163.
- [68] Baroiu, L.; Dumea, E.; Nastase, F.; Niculet, E.; Fotea, S.; Ciubara, A.B.; Stefanopol, I.A.; Nechita, A.; Anghel, L.T.; Ciubara, A. Assessment of Depression in Patients with COVID-19. *Brain-Broad Res. Artif. Intell. Neurosci.* **2021**, *12*, 254–264.
- [69] Yuan, B.; Li, W.; Liu, H.; Cai, X.; Song, S.; Zhao, J.; Hu, X.; Li, Z.; Chen, Y.; Zhang, K. Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *88*, 39–43.
- [70] Mandal, S.; Barnett, J.; Brill, S.E.; Brown, J.S.; Denny, E.K.; Hare, S.S.; Heightman, M.; Hillman, T.E.; Jacob, J.; Jarvis, H.C. 'Long-COVID': A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* **2021**, *76*, 396–398.
- [71] Park, H.Y.; Jung, J.; Park, H.Y.; Lee, S.H.; Kim, E.S.; Kim, H.B.; Song, K.-H. Psychological consequences of survivors of COVID-19 pneumonia 1 month after discharge. *J. Korean Med. Sci.* **2020**, *35*.
- [72] Matalon, N.; Dorman-Ilan, S.; Hasson-Ohayon, I.; Hertz-Palmor, N.; Shani, S.; Basel, D.; Gross, R.; Chen, W.; Abramovich, A.; Afek, A.; et al. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up. *J. Psychosom. Res.* **2021**, *143*, 4.
- [73] Chen, Y.; Huang, X.; Zhang, C.; An, Y.; Liang, Y.; Yang, Y.; Liu, Z. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder, depression and anxiety among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in China. *BMC Psychiatry* **2021**, *21*, 1–8.
- [74] Vindegaard, N.; Benros, M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *89*, 531–542.

- [75] Ozamiz-Etxebarria, N.; Dosil-Santamaria, M.; Picaza-Gorrochategui, M.; Idoiaga-Mondragon, N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad. Saude Publica* 2020, 36.
- [76] Pappa, S.; Ntella, V.; Giannakas, T.; Giannakoulis, V.G.; Papoutsis, E.; Katsaounou, P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2020, 88, 901-907.
- [77] Halpin, S.J.; McIvor, C.; Whyatt, G.; Adams, A.; Harvey, O.; McLean, L.; Walshaw, C.; Kemp, S.; Corrado, J.; Singh, R. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021, 93, 1013-1022.
- [78] Mendez, R.; Balanzá-Martínez, V.; Luperdi, S.C.; Estrada, I.; Latorre, A.; González-Jiménez, P.; Feced, L.; Bouzas, L.; Yopez, K.; Ferrando, A. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J. Intern. Med.* 2021.
- [79] Chen, K.-Y.; Li, T.; Gong, F.; Zhang, J.-S.; Li, X.-K. Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients, a follow-up at one month. *Front. Psychiatry* 2020, 11, 668.
- [80] Lee, A.M.; Wong, J.G.; McAlonan, G.M.; Cheung, V.; Cheung, C.; Sham, P.C.; Chu, C.-M.; Wong, P.-C.; Tsang, K.W.; Chua, S.E. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can. J. Psychiatry* 2007, 52, 233-240.
- [81] Lega, I.; Nistico, L.; Palmieri, L.; Caroppo, E.; Lo Noce, C.; Donfrancesco, C.; Vanacore, N.; Scattoni, M.L.; Picardi, A.; Gigantesco, A.; et al. Psychiatric disorders among hospitalized patients deceased with COVID-19 in Italy. *EClinicalMedicine* 2021, 35, 7.
- [82] Li, X.Y.; Tian, J.; Xu, Q. The Associated Factors of Anxiety and Depressive Symptoms in COVID-19 Patients Hospitalized in Wuhan, China. *Psychiatric Quarterly* 2021, 92, 879-887.
- [83] Daher, A.; Balfanz, P.; Cornelissen, C.; Müller, A.; Bergs, I.; Marx, N.; Müller-Wieland, D.; Hartmann, B.; Dreher, M.; Müller, T. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir. Med.* 2020, 174, 106197.
- [84] Graham, E.L.; Clark, J.R.; Orban, Z.S.; Lim, P.H.; Szymanski, A.L.; Taylor, C.; DiBiase, R.M.; Jia, D.T.; Balabanov, R.; Ho, S.U.; et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-

- hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann. Clin. Transl. Neurol* 2021, 8, 1073–1085.
- [85] Postolache, T.T.; Benros, M.E.; Brenner, L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry* 2021, 78, 353–354.
- [86] Tansey, C.M.; Louie, M.; Loeb, M.; Gold, W.L.; Muller, M.P.; de Jager, J.; Cameron, J.I.; Tomlinson, G.; Mazzulli, T.; Walmsley, S.L. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2007, 167, 1312–1320.
- [87] Vincent, A.; Beck, K.; Becker, C.; Zumbunn, S.; Ramin-Wright, M.; Urben, T.; Quinto, A.; Schaefer, R.; Meinschmidt, G.; Gaab, J.; et al. Psychological burden in patients with COVID-19 and their relatives 90 days after hospitalization: A prospective observational cohort study. *J. Psychosom. Res.* 2021, 147, 9.
- [88] Schandl, A.; Hedman, A.; Lyng, P.; Tachinabad, S.F.; Svefors, J.; Rol, M.; Geborek, A.; Franko, M.A.; Sderberg, M.; Joelsson-Alm, E.; et al. Long-term consequences in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2021, 65, 1285–1292.
- [89] Horwitz, L.L.; Garry, K.; Prete, A.M.; Sharma, S.; Mendoza, F.; Kahan, T.; Karpel, H.; Duan, E.; Hochman, K.A.; Weerahandi, H. Six-Month Outcomes in Patients Hospitalized with Severe COVID-19. *J. Gen. Intern. Med.* 2021, 36, 3772–3777.
- [90] Frontera, J.A.; Yang, D.; Lewis, A.; Patel, P.; Medicherla, C.; Arena, V.; Fang, T.; Andino, A.; Snyder, T.; Madhavan, M.; et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J. Neurol. Sci.* 2021, 426, 117486.
- [91] Latronico, N.; Peli, E.; Calza, S.; Rodella, F.; Novelli, M.P.; Cella, A.; Marshall, J.; Needham, D.M.; Rasulo, F.A.; Piva, S.; et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS. *Thorax* 2021, 4.
- [92] Becker, C.; Beck, K.; Zumbunn, S.; Memma, V.; Herzog, N.; Bismann, B.; Gross, S.; Loretz, N.; Mueller, J.; Amacher, S.A.; et al. Long COVID 1 year after hospitalisation for COVID-19: A prospective bi-centric cohort study. *Swiss Med. Wkly.* 2021, 151, w30091.
- [93] Altman, M.T.; Knauert, M.P.; Pisani, M.A. Sleep disturbance after hospitalization and critical illness: A systematic review. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017, 14, 1457–1468.

- [94] Phiri, P.; Ramakrishnan, R.; Rathod, S.; Elliot, K.; Thayanandan, T.; Sandle, N.; Haque, N.; Chau, S.W.; Wong, O.W.; Chan, S.S. An evaluation of the mental health impact of SARS-CoV-2 on patients, general public and healthcare professionals: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021, 34, 100806.
- [95] Janiri, D.; Kotzalidis, G.D.; Giuseppin, G.; Molinaro, M.; Modica, M.; Montanari, S.; Terenzi, B.; Carfi, A.; Landi, F.; Sani, G. Psychological distress after Covid-19 recovery: Reciprocal effects with temperament and emotional dysregulation. An exploratory study of patients over 60 years of age assessed in a post-acute care service. *Front. Psychiatry* 2020, 11, 1210.
- [96] Guo, L.; Lin, J.; Ying, W.; Zheng, C.; Tao, L.; Ying, B.; Cheng, B.; Jin, S.; Hu, B. Correlation study of short-term mental health in patients discharged after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection without comorbidities: A prospective study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020, 16, 2661.
- [97] Garrigues, E.; Janvier, P.; Kherabi, Y.; Le Bot, A.; Hamon, A.; Gouze, H.; Doucet, L.; Berkani, S.; Oliosi, E.; Mallart, E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020, 81, e4–e6.
- [98] Taquet, M.; Geddes, J.R.; Husain, M.; Luciano, S.; Harrison, P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021, 8, 416–427.
- [99] Huang, L.X.; Yao, Q.; Gu, X.Y.; Wang, Q.Y.; Ren, L.L.; Wang, Y.M.; Hu, P.; Guo, L.; Liu, M.; Xu, J.Y.; et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet* 2021, 398, 747–758.
- [100] Frontera, J.A.; Lewis, A.; Melmed, K.; Lin, J.; Kondziella, D.; Helbok, R.; Yaghi, S.; Meropol, S.; Wisniewski, T.; Balcer, L. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States. *Front. Aging Neurosci.* 2021, 357.
- [101] Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020, 324, 603–605.
- [102] Tenforde, M.W. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥ 65 Years—United States, January–March 2021. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021, 70.

- [103] Mahmud, R.; Rahman, M.M.; Rassel, M.A.; Monayem, F.B.; Sayeed, S.J.B.; Islam, M.S.; Islam, M.M. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS ONE* 2021, 16, e0249644.
- [104] El Sayed, S.; Shokry, D.; Gomaa, S.M. Post-COVID-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacol. Rep.* 2021, 41, 50-55.
- [105] Mak, I.W.C.; Chu, C.M.; Pan, P.C.; Yiu, M.G.C.; Chan, V.L. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen. Hosp. Psychiatry* 2009, 31, 318-326.
- [106] Robinson, E.; Sutin, A.R.; Daly, M.; Jones, A. A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies comparing mental health before versus during the COVID-19 pandemic in 2020. *J. Affect. Disord.* 2022, 296, 567-576.
- [107] Arabi, Y.; Harthi, A.; Hussein, J.; Bouchama, A.; Johani, S.; Hajeer, A.; Saeed, B.; Wahbi, A.; Saedy, A.; AlDabbagh, T. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015, 43, 495-501.
- [108] Gu, J.; Gong, E.; Zhang, B.; Zheng, J.; Gao, Z.; Zhong, Y.; Zou, W.; Zhan, J.; Wang, S.; Xie, Z. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.* 2005, 202, 415-424.
- [109] Xu, J.; Zhong, S.; Liu, J.; Li, L.; Li, Y.; Wu, X.; Li, Z.; Deng, P.; Zhang, J.; Zhong, N. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: Potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41, 1089-1096.
- [110] Lee, S.H.; Shin, H.-S.; Park, H.Y.; Kim, J.L.; Lee, J.J.; Lee, H.; Won, S.-D.; Han, W. Depression as a mediator of chronic fatigue and post-traumatic stress symptoms in Middle East respiratory syndrome survivors. *Psychiatry Investig.* 2019, 16, 59.
- [111] Arab-Zozani, M.; Hashemi, F.; Safari, H.; Yousefi, M.; Ameri, H. Health-related quality of life and its associated factors in COVID-19 patients. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2020, 11, 296.
- [112] Kim, Y.; Kim, S.W.; Chang, H.H.; Kwon, K.T.; Bae, S.; Hwang, S. Significance and Associated Factors of Long-Term Sequelae in Patients after Acute COVID-19 Infection in Korea. *Infect. Chemother.* 2021, 53, 463-476.
- [113] Taquet, M.; Luciano, S.; Geddes, J.R.; Harrison, P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective

- cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry* 2021, 8, 130–140.
- [114] Bo, H.-X.; Li, W.; Yang, Y.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Cheung, T.; Wu, X.; Xiang, Y.-T. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol. Med.* 2021, 51, 1052–1053.
- [115] Guo, Q.; Zheng, Y.; Shi, J.; Wang, J.; Li, G.; Li, C.; Fromson, J.A.; Xu, Y.; Liu, X.; Xu, H. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav. Immun.* 2020, 88, 17–27.
- [116] Liu, D.; Wang, Y.; Wang, J.; Liu, J.; Yue, Y.; Liu, W.; Zhang, F.; Wang, Z. Characteristics and outcomes of a sample of patients with COVID-19 identified through social media in Wuhan, China: Observational study. *J. Med. Internet Res.* 2020, 22, e20108.
- [117] Huang, Y.; Wang, Y.; Wang, H.; Liu, Z.; Yu, X.; Yan, J.; Yu, Y.; Kou, C.; Xu, X.; Lu, J. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry* 2019, 6, 211–224.
- [118] Bohmwald, K.; Galvez, N.; Ríos, M.; Kalergis, A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front. Cell. Neurosci.* 2018, 12, 386.
- [119] Zhou, Z.; Kang, H.; Li, S.; Zhao, X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: From neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J. Neurol.* 2020, 267, 2179–2184.
- [120] Romero-Sánchez, C.M.; Díaz-Maroto, I.; Fernández-Díaz, E.; Sánchez-Larsen, Á.; Layos-Romero, A.; García-García, J.; González, E.; Redondo-Peñas, I.; Perona-Moratalla, A.B.; Del Valle-Pérez, J.A. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBA-COVID registry. *Neurology* 2020, 95, e1060–e1070.
- [121] Reichard, R.R.; Kashani, K.B.; Boire, N.A.; Constantopoulos, E.; Guo, Y.; Lucchinetti, C.F. Neuropathology of COVID-19: A spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020, 140, 1–6.
- [122] MacIntosh, B.J.; Ji, X.; Chen, J.J.; Gilboa, A.; Roudaia, E.; Sekuler, A.B.; Gao, F.; Chad, J.A.; Jegatheesan, A.; Masellis, M.; et al. Brain structure and function in people recovering from COVID-19 after hospital discharge or self-isolation: A longitudinal observational study protocol. *CMAJ Open* 2021, 9, E1114–E1119.

- [123] Heneka, M.T.; Golenbock, D.; Latz, E.; Morgan, D.; Brown, R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* **2020**, *12*, 1–3.
- [124] Muccioli, L.; Pensato, U.; Cani, I.; Guarino, M.; Cortelli, P.; Bisulli, F. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* **2020**, *88*, 860–861.
- [125] Pilotto, A.; Padovani, A. Reply to the Letter “COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation”. *Ann. Neurol.* **2020**, *88*, 861–862.
- [126] South, K.; McCulloch, L.; McColl, B.W.; Elkind, M.S.; Allan, S.M.; Smith, C.J. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int. J. Stroke* **2020**, *15*, 722–732.
- [127] Bechter, K. Virus infection as a cause of inflammation in psychiatric disorders. *Inflamm. Psychiatry* **2013**, *28*, 49–60.
- [128] Zou, X.; Chen, K.; Zou, J.; Han, P.; Hao, J.; Han, Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* **2020**, *14*, 1–8.
- [129] Xia, H.; Lazartigues, E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: Properties and future directions. *J. Neurochem.* **2008**, *107*, 1482–1494.
- [130] Varga, Z.; Flammer, A.J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A.S.; Mehra, M.R.; Schuepbach, R.A.; Ruschitzka, F.; Moch, H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **2020**, *395*, 1417–1418.
- [131] Lippi, A.; Domingues, R.; Setz, C.; Outeiro, T.F.; Krisko, A. SARS-CoV-2: At the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov. Disord.* **2020**, *35*, 716.
- [132] Bortolato, B.; Carvalho, A.F.; Soczynska, J.K.; Perini, G.I.; McIntyre, R.S. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: An opportunity for domain specific treatments. *Curr. Neuropharmacol.* **2015**, *13*, 558–576.
- [133] Subramanian, S.; Terrando, N. Narrative Review Article: Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth. Analg.* **2019**, *128*, 781–788.
- [134] Wang, R.P.-H.; Ho, Y.-S.; Leung, W.K.; Goto, T.; Chang, R.C.-C. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav. Immun.* **2019**, *81*, 63–73.

- [135] Dantzer, R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* **2018**, *98*, 477–504.
- [136] Troyer, E.A.; Kohn, J.N.; Hong, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* **2020**, *87*, 34–39.
- [137] Köhler, C.A.; Freitas, T.H.; Maes, M.d.; De Andrade, N.; Liu, C.; Fernandes, B.; Stubbs, B.; Solmi, M.; Veronese, N.; Herrmann, N. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr. Scand.* **2017**, *135*, 373–387.
- [138] Miller, B.J.; Buckley, P.; Seabolt, W.; Mellor, A.; Kirkpatrick, B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry* **2011**, *70*, 663–671.
- [139] Renna, M.E.; O'Toole, M.S.; Spaeth, P.E.; Lekander, M.; Mennin, D.S. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive-compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Depress. Anxiety* **2018**, *35*, 1081–1094.
- [140] Poletti, S.; Leone, G.; Hoogenboezem, T.A.; Ghiglino, D.; Vai, B.; de Wit, H.; Wijkhuijs, A.J.; Locatelli, C.; Colombo, C.; Drexhage, H.A. Markers of neuroinflammation influence measures of cortical thickness in bipolar depression. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2019**, *285*, 64–66.
- [141] Benedetti, F.; Aggio, V.; Pratesi, M.L.; Greco, G.; Furlan, R. Neuroinflammation in bipolar depression. *Front. Psychiatry* **2020**, *11*, 71.
- [142] Benedetti, F.; Poletti, S.; Hoogenboezem, T.A.; Locatelli, C.; de Wit, H.; Wijkhuijs, A.J.; Colombo, C.; Drexhage, H.A. Higher baseline proinflammatory cytokines mark poor antidepressant response in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatr.* **2017**, *78*, e986–e993.
- [143] Najjar, S.; Pearlman, D.M.; Alper, K.; Najjar, A.; Devinsky, O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J. Neuroinflamm.* **2013**, *10*, 1–24.
- [144] Jones, K.A.; Thomsen, C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol. Cell. Neurosci.* **2013**, *53*, 52–62.
- [145] Miller, A.H.; Raison, C.L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.* **2016**, *16*, 22–34.
- [146] Cameron, M.J.; Bermejo-Martin, J.F.; Danesh, A.; Muller, M.P.; Kelvin, D.J. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* **2008**, *133*, 13–19.

- [147] Yuan, N.; Chen, Y.; Xia, Y.; Dai, J.; Liu, C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: A cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl. Psychiatry* **2019**, *9*, 1–13.
- [148] Coperchini, F.; Chiovato, L.; Croce, L.; Magri, F.; Rotondi, M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2020**, *53*, 25–32.
- [149] Aziz, M.; Fatima, R.; Assaly, R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J. Med. Virol.* **2020**.
- [150] Pairo-Castineira, E.; Clohisey, S.; Klaric, L.; Bretherick, A.D.; Rawlik, K.; Pasko, D.; Walker, S.; Parkinson, N.; Fourman, M.H.; Russell, C.D. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature* **2021**, *591*, 92–98.
- [151] Zhu, J.; Pang, J.; Ji, P.; Zhong, Z.; Li, H.; Li, B.; Zhang, J. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J. Med. Virol.* **2020**.
- [152] Leisman, D.E.; Ronner, L.; Pinotti, R.; Taylor, M.D.; Sinha, P.; Calfee, C.S.; Hirayama, A.V.; Mastroiani, F.; Turtle, C.J.; Harhay, M.O. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 1233–1244.
- [153] Wohleb, E.S.; Franklin, T.; Iwata, M.; Duman, R.S. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat. Rev. Neurosci.* **2016**, *17*, 497–511.
- [154] Poletti, S.; Vai, B.; Mazza, M.G.; Zanardi, R.; Lorenzi, C.; Calesella, F.; Cazzetta, S.; Branchi, I.; Colombo, C.; Furlan, R. A peripheral inflammatory signature discriminates bipolar from unipolar depression: A machine learning approach. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2021**, *105*, 110136.
- [155] Gibney, S.M.; Drexhage, H.A. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **2013**, *8*, 900–920.
- [156] Grosse, L.; Carvalho, L.A.; Wijkhuijs, A.J.; Bellingrath, S.; Ruland, T.; Ambrée, O.; Alferink, J.; Ehring, T.; Drexhage, H.A.; Arolt, V. Clinical characteristics of inflammation-associated depression: Monocyte gene expression is age-related in major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* **2015**, *44*, 48–56.

- [157] Frontera, J.A.; Sabadia, S.; Lalchan, R.; Fang, T.; Flusty, B.; Millar-Verneti, P.; Snyder, T.; Berger, S.; Yang, D.; Granger, A. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology* **2021**, *96*, e575–e586.
- [158] Frontera, J.A.; Valdes, E.; Huang, J.; Lewis, A.; Lord, A.S.; Zhou, T.; Kahn, D.E.; Melmed, K.; Czeisler, B.M.; Yaghi, S. Prevalence and impact of hyponatremia in patients with coronavirus disease 2019 in New York City. *Crit. Care Med.* **2020**.
- [159] Drevets, W.C.; Savitz, J.; Trimble, M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr.* **2008**, *13*, 663.
- [160] Harrison, N.A.; Brydon, L.; Walker, C.; Gray, M.A.; Steptoe, A.; Critchley, H.D. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol. Psychiatry* **2009**, *66*, 407–414.
- [161] Howren, M.B.; Lamkin, D.M.; Suls, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosom. Med.* **2009**, *71*, 171–186.
- [162] Enache, D.; Pariante, C.M.; Mondelli, V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav. Immun.* **2019**, *81*, 24–40.
- [163] Eyre, H.A.; Air, T.; Pradhan, A.; Johnston, J.; Lavretsky, H.; Stuart, M.J.; Baune, B.T. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2016**, *68*, 1–8.
- [164] Huang, H.; Liu, Q.; Zhu, L.; Zhang, Y.; Lu, X.; Wu, Y.; Liu, L. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–9.
- [165] Johnson, D.; Thurairajasingam, S.; Letchumanan, V.; Chan, K.-G.; Lee, L.-H. Exploring the Role and Potential of Probiotics in the Field of Mental Health: Major Depressive Disorder. *Nutrients* **2021**, *13*, 1728.
- [166] Liu, R.T.; Walsh, R.F.; Sheehan, A.E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2019**, *102*, 13–23.
- [167] De Araújo, F.F.; de Paulo Farias, D. Psychobiotics: An emerging alternative to ensure mental health amid the COVID-19 outbreak? *Trends Food Sci. Technol.* **2020**, *103*, 386.

- [168] Allen, A.P.; Hutch, W.; Borre, Y.E.; Kennedy, P.J.; Temko, A.; Boylan, G.; Murphy, E.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G.; Clarke, G. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl. Psychiatry* **2016**, *6*, e939.
- [169] Olaimat, A.N.; Aolyamat, I.; Al-Holy, M.; Ayyash, M.; Ghoush, M.A.; Al-Nabulsi, A.A.; Osaili, T.; Apostolopoulos, V.; Liu, S.-Q.; Shah, N.P. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *npj Sci. Food* **2020**, *4*, 1–7.
- [170] Büttiker, P.; Weissenberger, S.; Stefano, G.B.; Kream, R.M.; Ptacek, R. SARS-CoV-2, Trait Anxiety, and the Microbiome. *Front. Psychiatry* **2021**, *12*.
- [171] Hardy, H.; Harris, J.; Lyon, E.; Beal, J.; Foey, A.D. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology. *Nutrients* **2013**, *5*, 1869–1912.
- [172] Gohil, K.; Samson, R.; Dastager, S.; Dharme, M. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: Something is better than nothing. *3 Biotech* **2021**, *11*, 1–10.
- [173] Lehtoranta, L.; Pitkäranta, A.; Korpela, R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2014**, *33*, 1289–1302.
- [174] Purton, T.; Staskova, L.; Lane, M.M.; Dawson, S.L.; West, M.; Firth, J.; Clarke, G.; Cryan, J.F.; Berk, M.; O’Neil, A. Prebiotic and probiotic supplementation and the tryptophan-kynurenine pathway: A systematic review and meta analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2021**.
- [175] Raison, C.L.; Rook, G.W.; Miller, A.H.; Begay, T.K. Role of inflammation in psychiatric disease. In *Neurobiology of Brain Disorders*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2015; pp. 396–421.
- [176] Yamawaki, Y.; Yoshioka, N.; Nozaki, K.; Ito, H.; Oda, K.; Harada, K.; Shirawachi, S.; Asano, S.; Aizawa, H.; Yamawaki, S. Sodium butyrate abolishes lipopolysaccharide-induced depression-like behaviors and hippocampal microglial activation in mice. *Brain Res.* **2018**, *1680*, 13–38.
- [177] Braniste, V.; Al-Asmakh, M.; Kowal, C.; Anuar, F.; Abbaspour, A.; Tóth, M.; Korecka, A.; Bakocevic, N.; Ng, L.G.; Kundu, P. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* **2014**, *6*, ra158–ra263.
- [178] Nishida, K.; Sawada, D.; Kuwano, Y.; Tanaka, H.; Rokutan, K. Health benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 tablets in young adults expo-

- sed to chronic stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* **2019**, *11*, 1859.
- [179] Sawada, D.; Kuwano, Y.; Tanaka, H.; Hara, S.; Uchiyama, Y.; Sugawara, T.; Fujiwara, S.; Rokutan, K.; Nishida, K. Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 relieves fatigue and stress-related symptoms in male university Ekiden runners: A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J. Funct. Foods* **2019**, *57*, 465–476.
- [180] Letchumanan, V.; Thyre, A.Y.-K.; Tan, L.T.-H.; Law, J.W.-F.; Johnson, D.; Ser, H.-L.; Bhuvanendran, S.; Thurairajasingam, S.; Lee, L.-H. Gut feelings in depression: Microbiota dysbiosis in response to antidepressants. *Gut* **2021**, A49–A50.
- [181] Tabacof, L.; Tosto-Mancuso, J.; Wood, J.; Cortes, M.; Kontorovich, A.; McCarthy, D.; Rizk, D.; Rozanski, G.; Breyman, E.; Nasr, L.; et al. Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life and participation. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **2021**, *101*, 48–52.
- [182] Botteman, H.; Gouraud, C.; Hulot, J.S.; Blanchard, A.; Ranque, B.; Lahlou-Laforêt, K.; Limosin, F.; Günther, S.; Lebeaux, D.; Lemogne, C. Do Anxiety and Depression Predict Persistent Physical Symptoms After a Severe COVID-19 Episode? A Prospective Study. *Front. Psychiatry* **2021**, *12*, 757685.
- [183] Bonizzato, S.; Ghiggia, A.; Ferraro, F.; Galante, E. Cognitive, behavioral, and psychological manifestations of COVID-19 in post-acute rehabilitation setting: Preliminary data of an observational study. *Neurol. Sci.* **2021**, 1–8.
- [184] Gouraud, C.; Botteman, H.; Lahlou-Laforêt, K.; Blanchard, A.; Günther, S.; Batti, S.E.; Auclin, E.; Limosin, F.; Hulot, J.S.; Lebeaux, D.; et al. Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Front Psychiatry* **2021**, *12*, 725861.
- [185] Poletti, S.; Palladini, M.; Mazza, M.G.; De Lorenzo, R.; Furlan, R.; Ciceri, F.; Rovere-Querini, P.; Benedetti, F.; Covid- Biob Outpatient Clinic, S. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: Role of depression and impact on quality of life. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2021**, 1–10.
- [186] Boesl, F.; Audebert, H.; Endres, M.; Pruss, H.; Franke, C. A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome—A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients. *Front. Neurol.* **2021**, *12*.

- [187] Mahmoudi, H.; Saffari, M.; Movahedi, M.; Sanaeinasab, H.; Rashidi-Jahan, H.; Pourgholami, M.; Poorebrahim, A.; Barshan, J.; Ghiami, M.; Khoshmanesh, S.; et al. A mediating role for mental health in associations between COVID-19-related self-stigma, PTSD, quality of life, and insomnia among patients recovered from COVID-19. *Brain Behav* 2021, 11, e02138.

12 – CONSEGUENZE DELLA COVID-19 IN ADULTI DI ETÀ INFERIORE AI 50 ANNI: REVISIONE SISTEMATICA

- [1] R. Rubin **As their numbers grow, COVID-19 “long haulers” stump experts**, *J Am Med Assoc*, 324 (2020), pp. 1381-1383, [10.1001/jama.2020.17709](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17709)
- [2] Veritas Health Innovation **Covidence systematic review software**, (2020)
- [3] World Health Organization **COVID-19: vulnerable and high risk groups**, <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/information/high-risk-groups> (2020), Accessed 16th Oct 2020
- [4] G. Wells, B. Shea, D. O’Connell, je Peterson, V. Welch, M. Losos, et al. **The newcastle–ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis**, (2000)
- [5] **JAMA Instructions for authors**, <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/instructions-for-authors#SecReviews> (2020), Accessed 12th Oct 2020
- [6] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement**, *Ann Intern Med*, 151 (2009), pp. 264-269, [10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135](https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135)
- [7] S.J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt, A. Adams, O. Harvey, L. McLean, et al. **Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation**, *J Med Virol* (2020), [10.1002/jmv.26368](https://doi.org/10.1002/jmv.26368)
- [8] H. Weerahandi, K.A. Hochman, E. Simon, C. Blaum, J. Chodosh, E. Duan, et al. **Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19**, *MedRxiv Prepr Serv Heal Sci* (2020), [10.1101/2020.08.11.20172742](https://doi.org/10.1101/2020.08.11.20172742)

- [9] L. Townsend, A. Dyer, K. Jones, J. Dunne, R. Kiersey, F. Gaffney, *et al.* **Full Title: persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection**
Short title: fatigue following SARS-CoV-2 infection, <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164293> (2020)
- [10] D.T. Arnold, F.W. Hamilton, A. Milne, A. Morley, J. Viner, M. Attwood, *et al.* **Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up; results from a prospective UK cohort**, MedRxiv (2020), [10.1101/2020.08.12.20173526](https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20173526)
- [11] A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi **Group for the GAC-19 P-ACS. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19**, J Am Med Assoc, 324 (2020), pp. 603-605, [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603)
- [12] M. Tenforde, S. Kim, C. Lindsell, E. Rose, N. Shapiro, D. Files, *et al.* **Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020**, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 69 (2020), [10.15585/mmwr.mm6930e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1)
- [13] A. Mohamed-Hussein, I. Galal, M. Saad, H.E. Zayan, M. Abdelsayed, M. Moustafa, *et al.* **Post-COVID-19 Functional Status: relation to age, smoking, hospitalization and comorbidities**, MedRxiv (2020), [10.1101/2020.08.26.20182618](https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182618)
- [14] G.A.G. Cramer, M. Bielecki, R. Züst, T.W. Buehrer, Z. Stanga, J.W. Deuel **Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland**, Euro Surveill, 25 (2020), [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.36.2001542) May 2020, 2001542
- [15] J. Frija-Masson, M.-P. Debray, M. Gilbert, F.-X. Lescure, F. Travert, R. Borie, *et al.* **Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection**, Eur Respir J, 56 (2020), [10.1183/13993003.01754-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01754-2020)
- [16] Y.-M. Zhao, Y.-M. Shang, W.-B. Song, Q.-Q. Li, H. Xie, Q.-F. Xu, *et al.* **Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery**, EClinicalMedicine, 25 (2020), [10.1016/j.eclinm.2020.100463](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463)
- [17] J. Wei, H. Yang, P. Lei, B. Fan, Y. Qiu, B. Zeng, *et al.* **Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge**, J X Ray Sci Technol, 28 (2020), pp. 383-389
- [18] M. Yu, Y. Liu, D. Xu, R. Zhang, L. Lan, H. Xu **Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and**

- clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia, *Korean J Radiol*, 21 (2020), pp. 746-755
- [19] G. Patelli, S. Paganoni, F. Besana, F. Codazzi, M. Ronzoni, S. Manini, *et al.* Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged Covid-19 patients during recovery, *Eur J Radiol*, 129 (2020), [10.1016/j.ejrad.2020.109121](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109121)
- [20] 109121
- [21] J. You, L. Zhang, M.-Y.-L. Ni-Jia-Ti, J. Zhang, F. Hu, L. Chen, *et al.* Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge, *J Infect*, 81 (2020), pp. e150-e152, [10.1016/j.jinf.2020.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.003)
- [22] C. Hollingshead, J. Hanrahan Spontaneous pneumothorax following COVID-19 pneumonia, *IDCases*, 21 (2020), [10.1016/j.idcr.2020.e00868](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00868)
- [23] D. Liu, W. Zhang, F. Pan, L. Li, L. Yang, D. Zheng, *et al.* The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study, *Respir Res*, 21 (2020), p. 125
- [24] Sabina Sahanic, Thomas Sonnweber, Alex Pizzini, Gerlig Widmann, Anna Luger, Magdalena Aichner, *et al.* Persisting pulmonary impairment following severe SARS-CoV-2 infection, preliminary results from the CovILD study, *Cover. COVID – Best Abstr*, 7 (2020) Sept
- [25] Y. Huang, C. Tan, J. Wu, M. Chen, Z. Wang, L. Luo, *et al.* Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase, *Respir Res* (2020), [10.1186/s12931-020-01429-6](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6)
- [26] R. Eiros, M. Barreiro-Perez, A. Martin-Garcia, J. Almeida, E. Villacorta, A. Perez-Pons, *et al.* Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers, *MedRxiv* (2020), [10.1101/2020.07.12.20151316](https://doi.org/10.1101/2020.07.12.20151316)
- [27] V.O. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters, M. Fahim, C. Arendt, J. Hoffmann, *et al.* Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), *JAMA Cardiol* (2020)
- [28] S. Rajpal, M.S. Tong, J. Borchers, K.M. Zareba, T.P. Obarski, O.P. Simonetti, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection, *JAMA Cardiol* (2020), [10.1001/jamacardio.2020.4916](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916)

- [29] W. Chen, B. Yang, Z. Li, P. Wang, Y. Chen, H. Zhou **Sudden severe thrombocytopenia in a patient in the recovery stage of COVID-19**, *Lancet Haematol*, 7 (2020), p. e624
- [30] Y. Lu, X. Li, D. Geng, N. Mei, P.-Y. Wu, C.-C. Huang, *et al.* **Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study: a brief title: cerebral changes in COVID-19**, *EClinicalMedicine*, 25 (2020)
- [31] J.B. Morjaria, F. Omar, R. Polosa, G. Gulli, P.U. Dalal, S. Kaul **Bilateral lower limb weakness: a cerebrovascular consequence of covid-19 or a complication associated with it?**, *Intern Emerg Med*, 15 (2020), pp. 901-905, [10.1007/s11739-020-02418-9](https://doi.org/10.1007/s11739-020-02418-9)
- [32] M. Taquet, S. Luciano, J.R. Geddes, P.J. Harrison **Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: a study of 62,354 COVID-19 cases**, *MedRxiv* (2020), [10.1101/2020.08.14.20175190](https://doi.org/10.1101/2020.08.14.20175190)
- [33] M.G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte, S. Poletti, B. Vai, I. Bollettini, *et al.* **Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors**, *Brain Behav Immun* (2020), [10.1016/j.bbi.2020.07.037](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037)
- [34] E. Chary, F. Carsuzaa, J.-P. Trijolet, A.-L. Capitaine, M. Roncato-Saberran, K. Fouet, *et al.* **Prevalence and recovery from olfactory and gustatory dysfunctions in covid-19 infection: a prospective multicenter study**, *Am J Rhinol Allergy*, 34 (2020), pp. 686-693
- [35] E.M. Kosugi, J. Lavinsky, F.R. Romano, M.A. Fornazieri, G.R. Luz-Matsumoto, M.M. Lessa, *et al.* **Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19**, *Braz J Otorhinolaryngol*, 86 (2020), pp. 490-496
- [36] J.R. Lechien, C.M. Chiesa-Estomba, D.R. De Siati, M. Horoi, S.D. Le Bon, A. Rodriguez, *et al.* **Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study**, *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*, 277 (2020), pp. 2251-2261
- [37] R.M. Ruggeri, A. Campenni, M. Siracusa, G. Frazzetto, D. Gullo **Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic**, *Hormones* (2020), [10.1007/s42000-020-00230-w](https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w)
- [38] A. Brancatella, D. Ricci, N. Viola, D. Sgrò, F. Santini, F. Latrofa **Subacute thyroiditis after sars-COV-2 infection**, *J Clin Endocrinol Metab* (2020), p. 105

- [39] M. Fenrich, S. Mrdenovic, M. Balog, S. Tomic, M. Zjalic, A. Roncevic, *et al.* **SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury**, *Front Cell Neurosci*, 14 (2020), [10.3389/fn-cel.2020.00229](https://doi.org/10.3389/fn-cel.2020.00229)
- [40] P. Hays **Clinical sequelae of the novel coronavirus: does COVID-19 infection predispose patients to cancer?**, *Future Oncol*, 16 (2020), pp. 1463-1474, [10.2217/fo-2020-0300](https://doi.org/10.2217/fo-2020-0300)
- [41] World Health Organization **Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19)**, (2020)
- [42] M.F. Islam, J. Cotler, L.A. Jason **Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics**, *Fatigue Biomed Heal Behav*, 8 (2020), pp. 61-69, [10.1080/21641846.2020.1778227](https://doi.org/10.1080/21641846.2020.1778227)
- [43] L. Holding, T.L. Carroll, J. Nix, M.M. Johns, W.D. LeBorgne, D. Meyer **COVID-19 after effects: concerns for singers**, *J Voice* (2020), [10.1016/j.jvoice.2020.07.032](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.07.032)
- [44] R.D. Mitrani, N. Dabas, J.J. Goldberger **COVID-19 cardiac injury: implications for long-term surveillance and outcomes in survivors**, *Heart Rhythm* (2020), [10.1016/j.hrthm.2020.06.026](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026)
- [45] T. Schirinzi, D. Landi, C. Liguori **COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders**, *J Neurol* (2020), [10.1007/s00415-020-10131-y](https://doi.org/10.1007/s00415-020-10131-y)
- [46] K. Vonck, I. Garrez, V. De Herdt, D. Hemelsoet, G. Laureys, R. Raedt, *et al.* **Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2**, *Eur J Neurol*, 27 (2020), pp. 1578-1587, [10.1111/ene.14329](https://doi.org/10.1111/ene.14329)
- [47] Y. Yachou, A. El Idrissi, V. Belapasov, S. Ait Benali **Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients**, *Neurol Sci*, 41 (2020), pp. 2657-2669
- [48] J.P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver, T.A. Pollak, P. McGuire, P. Fusar-Poli, *et al.* **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic**, *Lancet Psychiatry*, 7 (2020), pp. 611-627
- [49] S.A. Imam, W.P. Lao, P. Reddy, S.A. Nguyen, R.J. Schlosser **Is SARS-CoV-2 (COVID-19) postviral olfactory dysfunction (PVOD) different from other PVOD?**, *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* (2020), [10.1016/j.wjorl.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.05.004)

- [50] L.M. Mongioi, F. Barbagallo, R.A. Condorelli, R. Cannarella, A. Aversa, S. La Vignera, *et al.* **Possible long-term endocrine-metabolic complications in COVID-19: lesson from the SARS model**, *Endocrine*, 68 (2020), pp. 467-470, [10.1007/s12020-020-02349-7](https://doi.org/10.1007/s12020-020-02349-7) **LIK**
- [51] S. Dutta, P. Sengupta **SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology**, *Reprod Sci* (2020), [10.1007/s43032-020-00261-z](https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z)

13 – SINTOMI PSICOLOGICI NEI PAZIENTI COVID-19: APPROFONDIMENTI SULLA FISIOPATOLOGIA E SUI FATTORI DI RISCHIO DELLA LONG-COVID-19

- [1] Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C., Houben-Wilke S., Burtin C., Posthuma R., Franssen F.M.E., *et al.* Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: The post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6 doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
- [2] WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization, Geneva. [(accessed on 14 October 2020)];2020 Oct 14; Available online: <https://huisartsvink.files.wordpress.com/2020/10/covid19-who-int-14-october-2020.pdf>.
- [3] Carfi A., Bernabei R., Landi F., Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- [4] Sigfrid L., Jesudason E., Lim W.S., Rello J., Amuasi H., Drake T.M., Bozza F., Palmieri C., Munblit D., Holter J.C., *et al.* What is the Recovery Rate and Risk of Long-Term Consequences from COVID-19?—A Harmonised, Global Observational Study Protocol. [(accessed on 24 October 2020)]; Available online: <https://osf.io/t8ynx/download>.
- [5] Rayner C., Lokugamage A., Molokhia M. Covid-19: Prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers. [(accessed on 10 December 2020)]; Available online: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>
- [6] Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-viral fatigue and COVID-19: Lessons from past epidemics. *Fatigue Biomed. Health Behav.* 2020;8:61–69. doi: 10.1080/21641846.2020.1778227.
- [7] Topol E.J., Verghese A., Fauci A.S. Fauci to Medscape: ‘We’re All in It Together and We’re Gonna Get Through It’ [(accessed on 24

- October 2020)]; Available online: https://www.medscape.com/viewarticle/933619#vp_2.
- [8] Garner P. On Long Haul COVID-19—Don't try to Dominate This Virus, Accommodate It. [(accessed on 24 October 2020)]; Available online: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/09/04/paul-garner-on-long-haul-COVID-19-dont-try-and-dominate-this-virus-accommodate-it/>
- [9] Davis H. People w' #LongCovid—We Need to Be Uniformly Rejecting CBT & Programs w' Only CBT as Treatment. [(accessed on 28 November 2020)]; Available online: <https://mobile.twitter.com/ahandvanish/status/1299091283395387403>.
- [10] Alwan N. People Ill with #LongCovid Seeking Medical Help Need Tests and Investigations to Rule Out Any Underlying Treatable Problem. [(accessed on 5 December 2020)]; Available online: <https://twitter.com/Dr2NisreenAlwan/status/1333310932290854915?s=20>.
- [11] Faas J. Post-Covid: ME/CVS Revisited Medisch Contact. [(accessed on 28 November 2020)]; Available online: <https://www.medischcontact.nl/opinie/blogs-columns/blog/post-covid-mecvs-revisited.htm>.
- [12] Oxford Health NHS Foundation Trust, OHFT Psychosocial Response Group Coping with Coronavirus Fatigue. [(accessed on 24 October 2020)]; Available online: <https://huisartsvink.files.wordpress.com/2020/06/oh-011.20-coronavirus-and-fatigue-v2.pdf>.
- [13] Miller A., Royal Society of Medicine RSM webinar #RSM Live RSM COVID-19 Series. Episode 43: Long COVID: Understanding the Shadow of the Virus CBT and GET Are Effective Treatments for long COVID, PVFS and ME/CFS. [(accessed on 10 December 2020)]; Available online: <https://m.youtube.com/watch?v=tmzmx3LwEjY>.
- [14] Tuller D. Trial by Error: And Now—No Surprise—CBT for Post-Covid Fatigue. [(accessed on 28 November 2020)]; Available online: <https://www.virology.ws/2020/08/08/trial-by-error-and-now-no-surprise-cbt-for-post-covid-fatigue/>
- [15] Tuller D. Trial by Error: That Royal Society of Medicine Webinar on Long-Covid. [(accessed on 28 November 2020)]; Available online: <https://www.virology.ws/2020/10/01/tria-by-error-royal-society-of-medicine-webinar-on-long-covid/>
- [16] Li J., Li X., Jiang J., Xu X., Wu J., Xu Y., Lin X., Hall J., Xu H., Xu J., et al. The Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Depression, Anxiety, and Stress in Patients with COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Front. Psychiatry*. 2020;11 doi: 10.3389/fpsy.2020.580827.

- [17] Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol. Open.* 2019;6 doi: 10.1177/2055102919840614.
- [18] Vink M., Vink-Niese F. Work Rehabilitation and Medical Retirement for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. A Review and Appraisal of Diagnostic Strategies. *Diagnostics.* 2019;9:124. doi: 10.3390/diagnostics9040124.
- [19] Keijmel S.P., Delsing C.E., Bleijenberg G., Van Der Meer J.W.M., Donders R.T., Leclercq M., Kampschreur L.M., Berg M.V.D., Sprong T., Nabuurs-Franssen M.H., et al. Effectiveness of Long-term Doxycycline Treatment and Cognitive-Behavioral Therapy on Fatigue Severity in Patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A Randomized Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2017;64:998–1005. doi: 10.1093/cid/cix013.
- [20] Mares-Guia M.A.M., Guterres A., Rozental T., Ferreira M.D.S., De Lemos E.R.S. Clinical and epidemiological use of nested PCR targeting the repetitive element IS 1111 associated with the transposase gene from *Coxiella burnetii*. *Braz. J. Microbiol.* 2018;49:138–143. doi: 10.1016/j.bjm.2017.04.009.
- [21] Anderson A., Bijlmer H., Fournier P.E., Graves S., Hartzell J., Kersh G.J., Limonard G., Marrie T.J., Massung R.F., McQuiston J.H., et al. Diagnosis and management of Q-fever—United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q-fever Working Group. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 2013;62:1–30.
- [22] Van Orsouw W. Sporten met Q-koorts: Visies van de Stakeholders De Problemen en Oplossingen bij Sporten met het Q-Koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) 16 January 2015. [(accessed on 24 October 2020)]; Available online: <http://www.q-koorts.nl/wp-content/uploads/2018/03/2015-01-16-Verslag-Sporten-met-Q-koorts-Eindversie.pdf>.
- [23] Grobben C.M. AANSPRAKELIJKHEID VOOR Q-KOORTSSCHADE Een Onderzoek Naar de Obstakels en Oplossingen bij Aansprakelijkstelling voor Q-Koortsschade Afstudeerscriptie Juridische Faculteit Universiteit van Tilburg. [(accessed on 24 October 2020)];2013 (In Dutch) Available online: <http://arno.uvt.nl/show.cgi?fid=132520>.
- [24] Morroy G., Keijmel S.P., Delsing C.E., Bleijenberg G., Langendam M., Timen A., Bleeker-Rovers C.P. Fatigue following Acute Q-Fever: A Sy-

- stematic Literature Review. *PLoS ONE*. 2016;11 doi: 10.1371/journal.pone.0155884.
- [25] Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W., Leung C.M., Ma R.C., Kong A.P., So W.Y., Fong S.Y., Lam S.P. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: Long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:2142–2147. doi: 10.1001/archinternmed.2009.384.
- [26] RIVM LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) Dutch Guideline Q-Fever Fatigue Syndrome (QFS) [(accessed on 24 October 2020)];2019 Jul 1; (In Dutch) Available online: <https://huisartsvink.files.wordpress.com/2020/06/rivm-qvs-richtlijn2019-lci.pdf>.
- [27] The Q-fever SoNG Working Group Q-fever CDNA National Guidelines for Public Health Units Version 1.0. [(accessed on 24 October 2020)];2018 Jan 8; Available online: <https://www.health.gov.au/inter-net/main/publishing.nsf/Content/56DFBAB23468BF71CA2583520001F02F/%24File/Q-fever-SoNG2018.pdf>.
- [28] Raijmakers R., Keijmel S.P., Breukers E.M., Bleijenberg G., Van Der Meer J.W., Bleeker-Rovers C.P., Knoop H. Long-term effect of cognitive behavioural therapy and doxycycline treatment for patients with Q fever fatigue syndrome: One-year follow-up of the Qure study. *J. Psychosom. Res.* 2019;116:62–67. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.11.007.
- [29] Breukers E.M., Raijmakers R., Nieuwkerk P., Bleijenberg G., Van Der Meer J.W.M., Bleeker-Rovers C.P., Keijmel S.P., Knoop H. Mediation analysis shows that a decline in self-efficacy mediates the increase in fatigue severity following an initial positive response to cognitive behavioural therapy in Q fever fatigue syndrome. *J. Psychosom. Res.* 2019;127 doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.109841.
- [30] Keijmel S.P., Delsing C.E., Sprong T., Bleijenberg G., Van Der Meer J.W.M., Knoop H., Bleeker-Rovers C.P. The Qure study: Q fever fatigue syndrome—Response to treatment; a randomized placebo-controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2013;13 doi: 10.1186/1471-2334-13-157.
- [31] Knoop H., Bleijenberg G., Gielissen M.F., van der Meer J.W., White P.D. Is a Full Recovery Possible after Cognitive Behavioural Therapy for Chronic Fatigue Syndrome? *Psychother. Psychosom.* 2007;76:171–176. doi: 10.1159/000099844.
- [32] Keijmel S.P., Bleijenberg G., van der Meer J.W.M., Knoop H., Bleeker-Rovers C.P. Reply to Raoult. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65:1055–1056. doi: 10.1093/cid/cix470.

- [33] Keijmel S.P., Saxe J., Van Der Meer J.W., Nikolaus S., Moorlag S.J., Bleijenberg G., Bleeker-Rovers C.P., Knoop H. A comparison of patients with Q fever fatigue syndrome and patients with chronic fatigue syndrome with a focus on inflammatory markers and possible fatigue perpetuating cognitions and behaviour. *J. Psychosom. Res.* 2015;79:295–302. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.07.005.
- [34] The Qure Study: Q-Fever Fatigue Syndrome–Response to Treatment (Qure) [(accessed on 10 December 2020)]; Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01318356>.
- [35] Evans S. When and How Can Endpoints be Changed after Initiation of a Randomized Clinical Trial? *PLoS Clin. Trials.* 2007;2 doi: 10.1371/journal.pctr.0020018.
- [36] Keijmel S.P. The Qure Study. Trial NL2669 (NTR2797) [(accessed on 24 October 2020)]; Available online: <https://www.trialregister.nl/trial/2669>.
- [37] Coyne J.C. Danish RCT of Cognitive Behavior Therapy for Whatever Ails Your Physician about You, Mind the Brain. [(accessed on 24 October 2020)];2016 Dec 7; Available online: <https://www.coyneoftherealm.com/2016/12/07/danish-rct-of-cognitive-behavior-therapy-for-whatever-ails-your-physician-about-you/>
- [38] Lilienfeld S.O., Ritschel L.A., Lynn S.J., Cautin R.L., Lutzman R.D. Why Ineffective Psychotherapies Appear to Work: A Taxonomy of Causes of Spurious Therapeutic Effectiveness. *Perspect. Psychol. Sci.* 2014;9:355–387. doi: 10.1177/1745691614535216.
- [39] Wood L., Egger M., Gluud L.L., Schulz K.F., Jüni P., Altman D.G., Gluud C., Martin R.M., Wood A.J.G., Sterne J.A.C. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: Meta-epidemiological study. *BMJ.* 2008;336:601–605. doi: 10.1136/bmj.39465.451748.AD.
- [40] Hróbjartsson A., Emanuelsson F., Thomsen A.S.S., Hilden J., Brorson S. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43:1272–1283. doi: 10.1093/ije/dyu115.
- [41] The EU Clinical Trials Register. [(accessed on 10 December 2020)]; Available online: <https://huisartsvink.files.wordpress.com/2020/06/quire11-eu-clinical-trials-register.pdf>.
- [42] Belluz J. How Researchers Dupe the Public with a Sneaky Practice Called “Outcome Switching” [(accessed on 24 October 2020)]; Available

- online: <http://www.vox.com/2015/12/29/10654056/ben-goldacre-compare-trials>.
- [43] Ioannidis J.P.A. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005;2 doi: 10.1371/journal.pmed.0020124.
- [44] McCoy C. Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West. J. Emerg. Med.* 2017;18:1075–1078. doi: 10.5811/westjem.2017.8.35985.
- [45] Abraha I., Cozzolino F., Orso M., Marchesi M., Germani A., Lombardo G., Eusebi P., De Florio R., Luchetta M.L., Iorio A., et al. A systematic review found that deviations from intention-to-treat are common in randomized trials and systematic reviews. *J. Clin. Epidemiol.* 2017;84:37–46. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.11.012.
- [46] Heneghan C., Goldacre B., Mahtani K.R., Heneghan C., Goldacre B., Mahtani K.R. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials.* 2017;18:1–7. doi: 10.1186/s13063-017-1870-2.
- [47] Rongen-van Dartel S.A.A., Repping-Wuts H., van Hoogmoed D., Knop H., Bleijenberg G., van Riel P.L., Fransen J. Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: Inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care Res.* 2014;66:852–860. doi: 10.1002/acr.22251.
- [48] Savović J., Jones H., Altman D., Harris R., Jüni P., Pildal J., Als-Nielsen B., Balk E., Gluud C., Gluud L., et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: Combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol. Assess.* 2012;16:1–82. doi: 10.3310/hta16350.
- [49] Whiting P., Bagnall A.M., Sowden A.J., Cornell J.E., Mulrow C.D., Ramirez G. Interventions for the Treatment and Management of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review. *JAMA.* 2001;286:1360–1368. doi: 10.1001/jama.286.11.1360.
- [50] Wechsler M.E., Kelley J.M., Boyd I.O., Dutile S., Marigowda G., Kirsch I., Israel E., Kaptchuk T.J. Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:119–126. doi: 10.1056/NEJMoa1103319.
- [51] Yu R., Chen L. The need to control for regression to the mean in social psychology studies. *Front. Psychol.* 2015;5 doi: 10.3389/fpsyg.2014.01574.

- [52] Barnett A., Van Der Pols J.C., Dobson A.J. Regression to the mean: What it is and how to deal with it. *Int. J. Epidemiol.* 2004;34:215-220. doi: 10.1093/ije/dyh299.
- [53] Schnuerch R., Schnuerch M., Gibbons H. Assessing and correcting for regression toward the mean in deviance-induced social conformity. *Front. Psychol.* 2015;6 doi: 10.3389/fpsyg.2015.00669.
- [54] Linden A. Assessing regression to the mean effects in health care initiatives. *BMC Med. Res. Methodol.* 2013;13 doi: 10.1186/1471-2288-13-119.
- [55] Wiborg J.F., Knoop H., Stulemeijer M., Prins J.B., Bleijenberg G. How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. *Psychol. Med.* 2010;40:1281-1287. doi: 10.1017/S0033291709992212.
- [56] Knoop H., Van Der Meer J.W.M., Bleijenberg G. Guided self-instructions for people with chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry.* 2008;193:340-341. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051292.
- [57] Prins J.B., Bleijenberg G., Bazelmans E., Elving L.D., De Boo T.M., Severens J.L., Van Der Wilt G.J., Spinhoven P., Van Der Meer J.W. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357:841-847. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04198-2.
- [58] Stulemeijer M., de Jong L.W., Fiselier T.J., Hoogveld S.W., Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;330 doi: 10.1136/bmj.38301.587106.63.
- [59] RIVM Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) Dutch Guideline Q-fever Fatigue Syndrome (QFS) [(accessed on 24 October 2020)];2012 Mar; (In Dutch) Available online: <https://huisartsvink.files.wordpress.com/2020/06/rivm-qvs-richtlijn2012-lci.pdf>.
- [60] Cuijpers P., Cristea I.A. How to prove that your therapy is effective, even when it is not: A guideline. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2015;25:428-435. doi: 10.1017/S2045796015000864.
- [61] Lubet S. Investigator bias and the PACE trial. *J. Health Psychol.* 2017;22:1123-1127. doi: 10.1177/1359105317697324.
- [62] Dragioti E., Dimoliatis I.D.K., Fountoulakis K.N., Evangelou E. A systematic appraisal of allegiance effect in randomized controlled trials

- of psychotherapy. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2015;14 doi: 10.1186/s12991-015-0063-1.
- [63] Meyer K., Schwaibolda M., Westbrook S., Beneke R., Hajric R., Lehmann M., Roskamm H. Effects of exercise training and activity restriction on 6-minute walking test performance in patients with chronic heart failure. *Am. Heart J.* 1997;133:447-453. doi: 10.1016/S0002-8703(97)70187-X.
- [64] Tolin D.F. Is cognitive-behavioral therapy more effective than other therapies? A meta-analytic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2010;30:710-720. doi: 10.1016/j.cpr.2010.05.003.

LE FONTI DI QUESTO NUMERO

Quality of Life Research

Quality of Life Research è una rivista internazionale e multidisciplinare dedicata alla comunicazione rapida di ricerche originali, articoli teorici e rapporti metodologici relativi al campo della qualità della vita, in tutte le scienze della salute.

Journal of Cardiovascular Development and Disease

Journal of Cardiovascular Development and Disease è una rivista internazionale, scientifica, peer-reviewed, ad accesso aperto sulla medicina cardiovascolare pubblicata mensilmente online da MDPI.

BMC Infectious Agents and Cancer

Infectious Agents and Cancer è una rivista online ad accesso aperto, peer-reviewed, che comprende tutti gli aspetti della ricerca di base, clinica, epidemiologica e traslazionale che fornisce una visione dell'associazione tra infezioni croniche e cancro. Fa parte di BMC. Pioniere dell'editoria ad accesso aperto, BMC ha un portafoglio in evoluzione di riviste peer-reviewed di alta qualità che includono titoli di ampio interesse come BMC Biology e BMC Medicine, riviste specialistiche come Malaria Journal e Microbiome, e la serie BMC.

Brain, Behavior and Immunity

Brain, Behavior and Immunity è una rivista scientifica peer-reviewed pubblicata da Elsevier. È stato fondato nel 1987 da Robert Ader e copre la ricerca sulla relazione tra il sistema nervoso, la psicologia e il sistema immunitario. È la rivista ufficiale della Psychoneuroimmunology Research Society.

BMJ Global Health

BMJ Global Health è una rivista del gruppo British Medical Journal. Online ad accesso aperto dedicata alla pubblicazione di contenuti di alta qualità sottoposti a peer-review e rilevanti per coloro che sono coinvolti nella salute globale, tra cui politici, finanziatori, ricercatori, medici e operatori sanitari di prima linea. BMJ Global Health aderisce ai più alti standard industriali possibili in materia di etica di pubblicazione.

BJGP Open

BJGP Open è una rivista online internazionale, peer reviewed, open access. Pubblica ricerche originali e altri articoli importanti per i clinici di assistenza primaria, i ricercatori e gli insegnanti di tutto il mondo. È la rivista ufficiale del Royal College of General Practitioners di Londra.

Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery

L'Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery (EJNPM), fa parte del gruppo Springer Nature ed è la pubblicazione ufficiale dell'Egyptian Society of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery (ESNP). È una rivista peer-reviewed, ad accesso aperto, che pubblica articoli nel campo delle neuroscienze cliniche, incluse neurologia, psichiatria e neurochirurgia. La rivista presenta ricerche all'avanguardia su studi tecnici e clinici su questioni sanitarie, etiche e sociali nel campo delle neuroscienze cliniche.

Viruses

Rivista del gruppo MDPI, Viruses è una rivista di virologia peer-reviewed, ad accesso aperto, pubblicata mensilmente online da MDPI. L'American Society for Virology (ASV), la Spanish Society for Virology (SEV), la Canadian Society for Virology (CSV), l'Italian Society for Virology (SIV-ISV), l'Australasian Virology Society (AVS).

Frontiers in Aging Neuroscience

Frontiers in Aging Neuroscience è una rivista statunitense peer-reviewed. È focalizzata sulla comprensione dei meccanismi di invecchiamento del sistema nervoso centrale e delle malattie neurali legate all'età.

Frontiers in Immunology

Frontiers in Immunology è una rivista peer-reviewed statunitense. È la rivista ufficiale dell'International Union of Immunological Societies (IUIS). Comprendendo l'intero campo dell'immunologia, questa rivista accoglie lavori che indagano i meccanismi di base dello sviluppo e della funzione del sistema immunitario, con un'enfasi particolare data alla descrizione del fenotipo clinico e immunologico dei disturbi immunitari umani, e alla definizione della loro base molecolare.

MDPI Healthcare

Healthcare è una rivista internazionale, scientifica, peer-reviewed, ad accesso aperto su sistemi sanitari, industria, tecnologia, politica e regolamentazione, ed è pubblicata mensilmente online da MDPI. Ocular Wellness & Nutrition Society (OWNS).

Travel Medicine and Infectious Disease

Travel Medicine and Infectious Disease è una rivista edita da Elsevier e pubblica articoli originali, recensioni e consensus papers che hanno come tema principale le malattie infettive nel contesto della medicina dei viaggi. La rivista copre anche le aree di controversia e di dibattito nella medicina di viaggio in particolare dove questo può informare le linee guida e la politica pertinente alla medicina di viaggio e la prevenzione delle malattie infettive.

MDPI Biology

Biology è una rivista internazionale, peer-reviewed, ad accesso aperto, di scienze biologiche pubblicata mensilmente online da MDPI.