



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

Long Covid: i disturbi più frequenti che rimangono nel tempo. Revisione narrativa della letteratura

Candidato:

Dott.ssa Susanna Pugnaroni

Relatore:

Dott.ssa Serena Gattuso

Indice

ABSTRACT	2
1. INTRODUZIONE	4
1.1 BACKGROUND	4
1.2 EZIOLOGIA	6
1.3 INCIDENZA E PREVALENZA	7
1.4 SINTOMATOLOGIA.....	9
1.5 TRATTAMENTO	12
1.6 OBIETTIVO DELLO STUDIO	12
2. MATERIALI E METODI	13
2.1 SELEZIONE DEGLI STUDI	13
2.2 CRITERI DI ELEGGIBILITÀ.....	14
2.2.1 Criteri di inclusione:	14
2.2.1 Criteri di esclusione:	14
3. RISULTATI	16
3.1 ESTRAZIONE DEI DATI	16
4. DISCUSSIONE	25
4.1 AFFATICAMENTO E DEBOLEZZA.....	25
4.2 MIALGIA, DEBOLEZZA MUSCOLARE E ARTRALGIA	28
4.3 ARTRITE ED OSTEOARTROSI	29
4.4 FIBROMIALGIA	32
4.5 MALATTIE REUMATICHE (SARD).....	33
4.6 DISPNEA.....	34
4.7 SINTOMI PSICOLOGICI.....	35
5. CONCLUSIONI.....	37
6. KEY POINTS	38
7. BIBLIOGRAFIA	39

ABSTRACT

Introduzione. “Long Covid-19” è un termine utilizzato per descrivere gli effetti a lungo termine provocati dall’infezione da Sars-Cov-2 che perdurano per settimane o mesi dopo che il paziente sia guarito dal Covid-19. Il National Institute for Health and Care Excellence definisce “Long Covid-19” l’insieme di sintomi che persistono da più di 12 settimane dalla diagnosi di Covid-19. I sintomi del Long Covid possono includere affaticamento, mancanza di respiro, ansia e depressione, palpitazioni, dolori al petto, dolori articolari o muscolari e “brain fog”, ovvero l’incapacità di pensare con lucidità o concentrarsi. I meccanismi biologici sottostanti a tali problematiche sono ancora sconosciuti, sebbene sembrerebbe che una risposta autoimmune e infiammatoria anormale o eccessiva possa svolgere un ruolo importante.

Materiali e metodi. La ricerca sulla banca dati Cochrane ha prodotto 68 risultati e 58 risultati su Pubmed, per un totale di 126 studi, ai quali se sono aggiunti 2, ottenuti tramite la lettura della bibliografia degli articoli selezionati. Sono stati esclusi dalla ricerca articoli non in lingua inglese e che non indagassero la sindrome Long Covid in ambito muscoloscheletrico/reumatologico.

Risultati. La strategia di ricerca ha permesso di trovare 128 articoli, ma solo 85 hanno soddisfatto i criteri di inclusione e dopo la lettura dei full text sono stati selezionati per la stesura dell’articolo 19 studi.

Discussione. Molti sono gli studi che hanno indagato il Long Covid: affaticamento, debolezza e dispnea sembrano essere i sintomi post Covid-19 che perdurano più a lungo nel tempo e con più frequenza, in ambito muscoloscheletrico. Mialgie e artralgie si presentano comunemente, sviluppando spesso dei processi infiammatori che conducono a condizioni di artrite ed osteoartrite o a malattie reumatiche (SARD) e fibromialgia.

Conclusioni. Sebbene le manifestazioni cliniche della fase acuta sintomatica dell’infezione siano relativamente ben definite, è emerso in maniera sempre più evidente come l’infezione, dopo il termine della fase acuta, possa determinare un eterogeneo complesso di manifestazioni cliniche subacute e croniche che precludono un pieno ritorno al

precedente stato di salute. I sintomi attribuiti a questa condizione sono numerosi ed eterogenei e possono riguardare soggetti di qualunque età.

1. INTRODUZIONE

1.1 Background

La pandemia da SARS-CoV-2 ha interessato e continua ad interessare un vastissimo numero di individui, con un enorme carico di malattia e mortalità [14]. Sebbene le manifestazioni cliniche della fase acuta sintomatica dell'infezione siano relativamente ben definite, è emerso in maniera sempre più evidente che l'infezione, dopo il termine della fase acuta, possa determinare un insieme eterogeneo di condizioni cliniche subacute e croniche, definito Long Covid, che preclude un pieno ritorno al precedente stato di salute. Il Long Covid è una condizione clinica caratterizzata da segni e sintomi causati dall'infezione da SARS-CoV-2, probabile o confermata, che persistono o si sviluppano dopo 4 settimane dall'infezione acuta e che comportano il mancato ritorno da parte del paziente allo stato di salute precedente l'infezione [1, 2].

Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regno Unito ha presentato tre termini che descrivono gli effetti del Covid-19 a seconda della durata del recupero del paziente dai sintomi post acuti [53]. Questi includono:

- Infezione acuta da Covid-19: segni e sintomi che durano fino a quattro settimane;
- Covid-19 sintomatico in corso: sintomi che durano da 4 settimane fino a 12 settimane;
- Sindrome post-Covid-19: segni e sintomi prolungati per più di 12 settimane dopo la presentazione iniziale dei sintomi acuti.

Il NICE sostiene che le terminologie temporali faciliterebbero l'accesso dei pazienti alle cure e sarebbero utili per la pianificazione del servizio, inoltre promuoverebbero la creazione di set di dati clinici per la ricerca e il monitoraggio [50].

E' molto importante identificare il paziente Long Covid: considerando l'ampia gamma di segni e sintomi che lo caratterizzano, la valutazione delle persone affette da questa condizione deve essere una valutazione multidimensionale e deve indagare numerosi aspetti clinici, funzionali, cognitivi, psicologici e nutrizionali.

A tal proposito, appare fondamentale, fin da subito, svolgere una valutazione della storia clinica completa del paziente che comprenda:

- Storia di Covid-19 acuto (sospetto o confermato)
- Natura e gravità dei sintomi precedenti e attuali
- Tempistica e durata dei sintomi dall'inizio del Covid-19 acuto
- Storia di altre condizioni di salute
- Trattamento farmacologico attuale e pregresso
- Valutazione dei segni e sintomi specifici del Long Covid
- Valutazione dell'impatto psicologico del Covid-19 e del Long Covid, con particolare attenzione alla comparsa di sintomi di ansia, depressione e all'isolamento sociale
- Valutazione dell'impatto del Covid-19 e del Long Covid sugli aspetti nutrizionali, le modifiche del peso corporeo e la perdita di interesse nel mangiare e nel bere, in particolare nelle persone anziane
- Valutazione della presenza di nuovi sintomi cognitivi o annebbiamento cerebrale ("brain fog")

Questi elementi rappresentano un set minimo di valutazioni da svolgere nei pazienti che presentano o riferiscono segni o sintomi attribuibili al Covid-19 presenti per più di 4 settimane dall'infezione acuta. Queste informazioni possono essere raccolte da operatori sanitari o tramite questionari autocompilati e autogestiti dal paziente o tramite caregiver. Purtroppo, ad oggi, mancano chiari criteri, condivisi internazionalmente, per definire il Long Covid: ciò, inevitabilmente, crea un'incertezza nella diagnosi e un'ampia variabilità nell'identificazione di questa condizione clinica [53].

L'identificazione di questa rimane però fondamentale, in quanto per le persone più giovani e attive, ad esempio, il Long Covid potrebbe ostacolare il rientro al lavoro, con ovvie conseguenze di carattere economico e di perdita di giorni lavorativi; mentre, per le persone anziane, il Long Covid potrebbe impattare significativamente sullo stato funzionale e ridurre la loro autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane [54].

1.2 Eziologia

I meccanismi mediante i quali l'infezione determina il Long Covid non sono stati ancora completamente definiti, gli studi indicano che i disturbi caratteristici del Long Covid possano essere causati da diversi meccanismi [39]:

- Una condizione infiammatoria del sistema nervoso centrale, cuore, muscolo, nervi
- Una condizione autoimmune in cui il corpo produce anticorpi che attaccano il sistema nervoso
- Una disfunzione dei recettori ACE2 nel cuore e nei polmoni
- Uno stato di ipercoagulabilità e disfunzione endoteliale con conseguente diffusione di trombi e disregolazione della risposta immunitaria
- Anomalie del sistema nervoso autonomo che portano ad una diminuzione del flusso sanguigno al cervello.
- Un serbatoio non rilevabile di virus infettivi o non infettivi che continuano ad innescare una risposta immunitaria.

Sebbene i motivi per cui solo alcuni pazienti sviluppino il Long Covid al momento non siano noti, sembra che gli effetti a lungo termine dell'infezione causata dal nuovo Coronavirus possano manifestarsi in tutti coloro che lo hanno contrattato, sebbene l'età avanzata, il sesso femminile e l'ospedalizzazione sembrino fattori favorenti. Pare infatti che lo sviluppo del Long Covid sia più frequente a seguito di ospedalizzazione, con una apparente correlazione con il numero delle patologie croniche presenti e con la gravità degli interventi richiesti (es. ricovero in terapia intensiva). Mentre, l'associazione del Long Covid con le singole patologie che sono apparse predittive di gravità e mortalità della malattia acuta (quali diabete, cardiopatia, insufficienza renale, neoplasie, obesità, trapianti) rimane tuttavia non ancora definita [7, 28, 32].

Un incremento del rischio di contrarre questa condizione, all'aumentare dell'età è stato riscontrato in più studi scientifici. Infine, la suscettibilità sembra aumentare con il numero di sintomi nella fase acuta, nonostante l'associazione con la loro gravità non sia ancora chiaramente definita [35]. Anche i bambini, pur se raramente, possono presentare

sequele della malattia Covid-19 [40].

1.3 Incidenza e prevalenza

La mancanza di una definizione precisa di questa condizione e l'ampiezza dello spettro sintomatologico ne rendono difficile la valutazione epidemiologica. Infatti, la grande variabilità di sintomi e segni clinici, che possono presentarsi sia singolarmente che in diverse combinazioni, in maniera transitoria o intermittente, complicano il quadro epidemiologico della condizione [55].

Si ritiene che tra il 10% e il 30% delle persone infettate dal virus SARS-CoV-2 presentino sintomi a lungo termine: ciò si traduce tra 5.4 e 17.9 milioni a livello globale, di cui circa 700.000 negli Stati Uniti [2, 40].

Mentre ad agosto 2020 solo circa il 10% dei pazienti guariti dal Covid-19 era affetto da Long Covid, stime più recenti mostrano che la percentuale di persone guarite dall'infezione da SARS-CoV-2 che necessita di assistenza sanitaria, anche a distanza di settimane o mesi dalla negatività al test, si aggirerebbe intorno al 50% (quindi 1 persona su 2 fa esperienza di questa patologia) [40].

Riguardo alla durata dei sintomi, uno studio pubblicato su Nature Medicine [7] ha analizzato più di 4.000 pazienti guariti dall'infezione da SARS-CoV-2, ottenendo che:

- il 13% delle persone coinvolte nello studio presentava i sintomi del Long Covid per più di 28 giorni;
- il 5% per più di 8 settimane;
- il 2% per più di 12 settimane.

Il Long Covid colpisce uomini e donne di ogni età, ma sono soprattutto le donne tra i 40 e 60 anni a soffrirne. Si è osservato anche qualche caso in età pediatrica ma, per il momento, non sembrano esserci differenze tra bambini e bambine. Quindi si pensa che gli ormoni sessuali, poco rilevanti in età pediatrica, abbiano un ruolo importante nella

manifestazione della malattia [40].

Oltre all'essere donne, anche l'età avanzata e il sovrappeso potrebbero essere fattori di rischio per lo sviluppo del Long Covid.

Una stima precisa della prevalenza è resa difficile dalla variabilità di metodi, definizioni e popolazioni studiate.

Secondo un recente documento riassuntivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità un quarto dei soggetti con Covid-19 manifesta sintomi persistenti a distanza di 4-5 settimane dal riscontro della positività [14].

La varietà dei sintomi e degli approcci diagnostici ha portato a grande ampiezza delle stime di prevalenza, ma non sempre la qualità degli studi è risultata elevata, per limitata validità esterna, mancanza di gruppi di controllo, e variabilità delle metodologie impiegate. Infine, nonostante la diffusione dell'infezione, solo pochi studi di prevalenza hanno interessato un campione consistente.

Il più ampio degli studi, svolto nel Regno Unito dall'Office for National Statistics su un campione di oltre 20.000 persone, ha mostrato una prevalenza di sintomi del 13% oltre le 12 settimane post-infezione, con una prevalenza otto volte superiore a quella di un gruppo di controllo, un rischio maggiore nelle donne rispetto agli uomini (14,7% vs. 12,7%) e prevalenza più alta nel gruppo di età 25-34 (18,2%) [41].

Uno studio effettuato in Italia su 143 pazienti che erano stati ospedalizzati e che sono stati valutati 2 mesi dopo la prima insorgenza dei sintomi ha rilevato che solo il 13% dei pazienti era completamente asintomatico, mentre il 32% riferiva 1 o 2 sintomi e il 55% aveva 3 o più sintomi [6].

Anche in uno studio svolto in Cina su circa 1700 pazienti precedentemente ospedalizzati, la prevalenza di sintomi a sei mesi è risultata molto elevata (76% dei pazienti con almeno un sintomo), con segni residui polmonari presenti alle tecniche diagnostiche di immagine in oltre la metà dei casi [21].

1.4 Sintomatologia

Le possibili manifestazioni del Long Covid possono essere suddivise in due categorie: *manifestazioni generali* e *manifestazioni organo-specifiche*.

Tra le prime vengono rilevate: fatica persistente/astenia, stanchezza eccessiva, febbre, debolezza muscolare, dolori diffusi, mialgie, artralgie, peggioramento dello stato di salute percepito, anoressia, riduzione dell'appetito, sarcopenia. Tra le seconde: problemi polmonari come dispnea, affanno e tosse persistente [50].

Tra gli altri sintomi sono descritti anche disturbi cardiovascolari, neurologici, gastrointestinali e psichiatrici.

Il sintomo sicuramente più diffuso è la stanchezza, seguito dalla perdita del gusto e dell'olfatto. Un altro sintomo riportato molto frequentemente è la "nebbia mentale" (definita anche "brain fog"), condizione caratterizzata da problemi di memoria e di concentrazione in aggiunta alla costante sensazione di stanchezza. Dal punto di vista scientifico questa condizione è nota come "encefalomielite mialgica" o "sindrome da stanchezza cronica", che in molti casi si manifesta proprio in seguito ad un'infezione. I meccanismi alla base dello sviluppo di questa condizione, però, non sono ancora del tutto chiari [19, 53].

Ad oggi è stata riscontrata un'ampia gamma di danni a lungo termine su vari organi, compreso il sistema respiratorio, cardiovascolare, nervoso, gastrointestinale, l'apparato otorinolaringoiatrico, la cute, i reni, il sistema ematologico ed endocrino [39].

Per quanto riguarda il sistema respiratorio sembra che la maggior parte dei pazienti con Long Covid continui ad avere conseguenze respiratorie caratterizzate, in particolare, da dispnea con e senza necessità di utilizzo cronico dell'ossigeno, tosse persistente e diminuzione della capacità di espansione della gabbia toracica [42].

I sintomi cardiovascolari, invece, comprendono per di più il senso di oppressione e dolore al petto, la tachicardia e le palpitazioni al minimo sforzo, aritmie e variazione della pressione arteriosa [13, 21].

La cefalea è la manifestazione neurologica più frequente ed è caratterizzata dalla localizzazione bilaterale moderatamente grave, con qualità pulsante o pressante nella

regione temporo-parietale, frontale o periorbitale [8]: le caratteristiche più evidenti sono l'insorgenza improvvisa o graduale e la scarsa risposta ai comuni analgesici [4].

Il deterioramento cognitivo, cosiddetto "annebbiamento cerebrale" (*brain fog*) si manifesta con difficoltà di concentrazione e attenzione, problemi di memoria, difficoltà nelle funzioni esecutive [18]. Tra le manifestazioni del sistema nervoso periferico persistenti dopo la risoluzione di altri sintomi rientrano le neuropatie periferiche e la perdita di gusto e dell'olfatto [6]. La disautonomia, inoltre, è una sindrome che sta recentemente emergendo come una delle manifestazioni cliniche del Long-Covid. [11]. Sonno poco riposante e non ristoratore, malessere cronico, depressione del tono dell'umore, ansia, delirium e psicosi sono le manifestazioni psichiatriche/psicologiche più frequentemente riportate dai sopravvissuti all'infezione acuta. La distanza sociale obbligatoria per Covid-19 è un fattore precipitante che contribuisce all'alta incidenza del delirium nei pazienti, i quali si sentono disperati, isolati, separati dalle famiglie [30]. Alcuni pazienti possono presentare sintomi collegati a disturbo da stress post-traumatico [26].

I postumi di Covid-19 descritti a livello gastrointestinale sono la perdita di appetito, nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, dispepsia, reflusso gastroesofageo, eruttazione, distensione addominale. Attualmente diversi studi stanno valutando le conseguenze a lungo termine di COVID-19 a livello gastrointestinale compresa la sindrome del colon irritabile post-infettivo [39].

La persistente disfunzione dell'apparato otorinolaringoiatrico a distanza di tempo dopo l'infezione acuta di COVID-19 si manifesta con disturbi di olfatto, quali iposmia o parosmia, disfunzioni della deglutizione e del gusto, acufeni, otalgia, mal di gola, disfonia. La manifestazione cutanea più comune del Long-Covid è l'eritema pernio, seguita dalle eruzioni papulo-squamose caratterizzate da papule e placche eritemato-squamose, dai *rash* morbilliformi e delle eruzioni orticaroidi. Per quel che concerne l'alopecia, la forma più comunemente associata è il telogen effluvium, più comunemente inquadrabile come una perdita di capelli autolimitante e acuta, con durata inferiore a sei mesi. Riguardo alle patologie immunomediate con manifestazioni dermatologiche, sono stati descritti casi di slatentizzazione di forme clinicamente mute e di riacutizzazione di psoriasi e alopecia

1.5 Trattamento

Ad oggi, purtroppo non esistono terapie specifiche per curare i disturbi legati al Long Covid. Si è costretti a convivere con i sintomi fino alla loro regressione e cercare per quanto possibile di alleviarli, risalendo alle cause e trovando soluzioni personalizzate per ogni paziente.

Le terapie possono prevedere:

- esercizi di riabilitazione fisica;
- diete alimentari per riprendere peso o massa muscolare o, al contrario, per perdere peso;
- supporto psicologico per coloro che presentano stress post-traumatico.

Il Long-Covid è una sfida per milioni di pazienti e per il crescente onere per i sistemi sanitari globali.

Molti sopravvissuti al Covid lottano con molteplici sintomi, maggiore disabilità, ridotta funzionalità e scarsa qualità della vita. Per aiutarli, bisogna fornire un approccio completo e coordinato alla loro gestione [1, 17].

1.6 Obiettivo dello studio

La seguente revisione narrativa della letteratura ha come scopo quello di indagare quali siano i sintomi più comuni che caratterizzano la condizione di Covid-19, ponendo particolare attenzione a quelli muscoloscheletrici.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Selezione degli studi

La ricerca sulla banca dati Cochrane ha prodotto 68 risultati e 58 risultati su Pubmed, per un totale di 126 studi, ai quali se sono aggiunti 2 ottenuti tramite la lettura della bibliografia degli articoli selezionati.

Le stringhe di ricerca sono state sviluppate utilizzando parole chiave combinate con operatori booleani (AND, OR).

Data l'attualità dell'argomento, non sono stati posti limiti temporali.

Sono stati selezionati solo articoli elaborati in lingua inglese e sono state incluse tutte le tipologie di studio.

La ricerca mostrava la presenza di uno studio doppio, quindi sono stati analizzati il titolo e l'abstract, che ha visto l'eliminazione di 42 studi, per un restante di 85 studi. Di questi 85 è stato letto il full text e valutata l'eleggibilità. Gli articoli full text eliminati sono stati 66, di cui 19 articoli dei quali il full test non era disponibile, 1 articolo in lingua spagnola, 46 articoli che non rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione. La revisione è stata condotta su un totale di 19 articoli.

Nella tabella 1 sono riportate le strategie di ricerca.

Tabella 1. Strategie di ricerca nei database

Pubmed	((((((((((("post-acute COVID-19 syndrome"[Supplementary Concept]) OR ("post-acute COVID-19 syndrome")) OR ("long-COVID")) OR ("long-haul COVID")) OR ("post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection")) OR ("chronic COVID syndrome")) OR ("post-acute COVID19 syndrome")) OR ("long hauler COVID")) OR ("long COVID")) OR ("long haul COVID")) OR ("post-acute COVID syndrome")) AND (((((((("Musculoskeletal Diseases"[MeSH Terms]) OR ("Musculoskeletal Diseases")) OR ("Orthopedic Disorders")) OR ("Orthopedic Disorder")) OR ("Musculoskeletal Disease")) OR (((("Rheumatic Diseases"[MeSH Terms]) OR ("Rheumatic Diseases")) OR ("osteoarthritis")) OR ("polymyalgia rheumatica")) OR ("fibromyalgia")) OR ("arthritis
--------	---

	rheumatoid")) OR (("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields] OR "arthritis"[All Fields] OR "polyarthritides"[All Fields]))))
Cochrane	#1 Post- acute Covid-19 syndrome 22 #2 Long Covid 882 #3 Chronic Long Syndrome 295 #4 #1 OR #2 OR #3 1072 #5 Musculoskeletal diseases 6075 #6 Orthopedic disorders 1255 #7 #5 OR #6 7182 #8 Rheumatic diseases 6855 #9 Polymyalgia rheumatica 242 #10 Fibromyalgia 3485 #11 Arthritis 28258 #12 #8 OR #9 OR #10 OR #11 31253 #13 #4 AND (#7 OR #12) 68

2.2 Criteri di eleggibilità

Tutti i titoli e gli abstract ottenuti dalla ricerca sono stati selezionati secondo i criteri di inclusione elencati di seguito. Successivamente, la lettura del full-text ha permesso di escludere gli articoli non rilevanti ai fini della presente revisione.

2.2.1 Criteri di inclusione:

- Tipo di partecipanti: studi basati su pazienti adulti con precedente diagnosi di Covid-19
- Sono stati inclusi tutte le tipologie di studio rilevate in letteratura

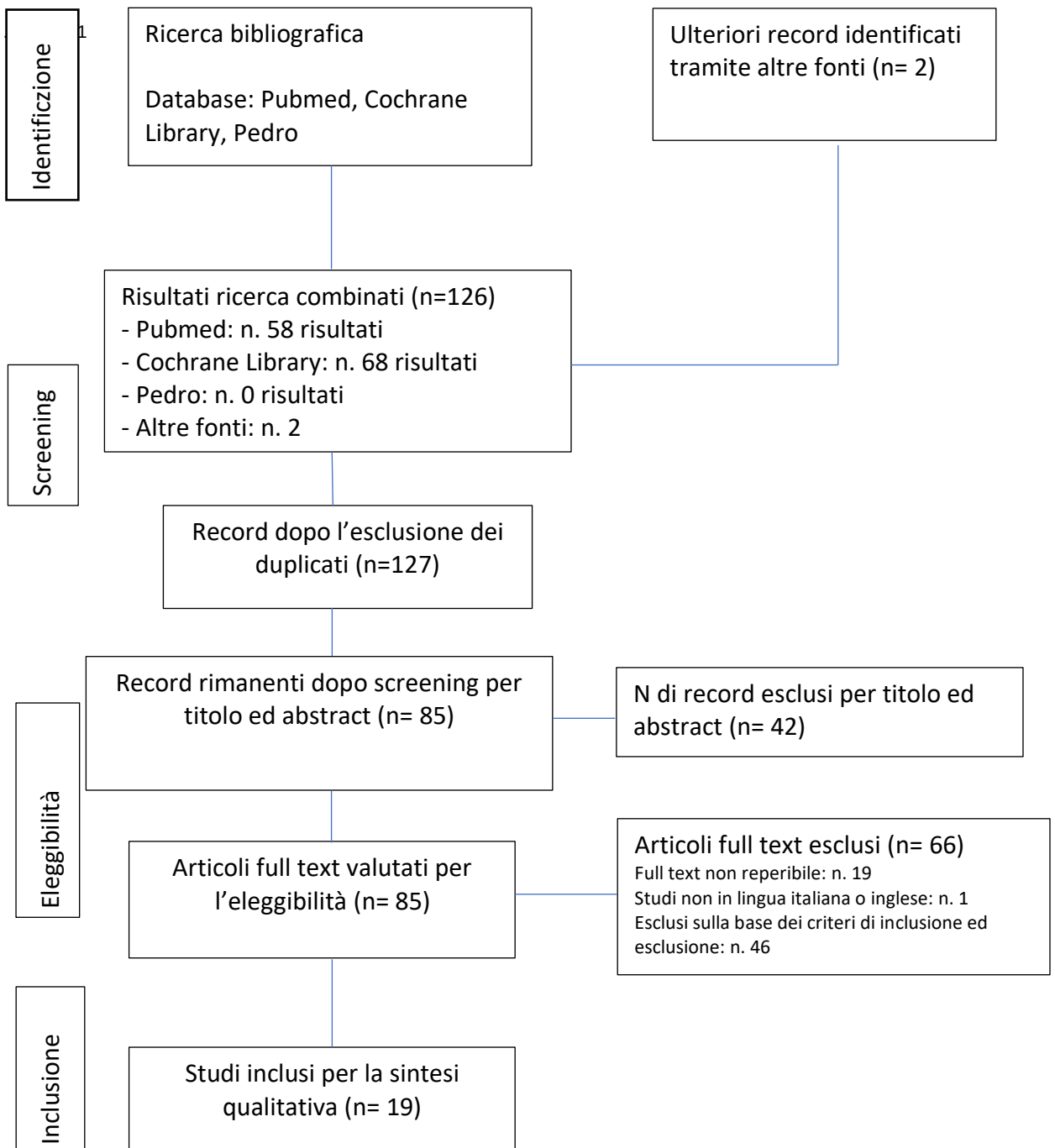
2.2.1 Criteri di esclusione:

- Sono stati esclusi gli articoli il cui full-text non fosse disponibile

- Sono stati esclusi studi che non indagassero il Long Covid in ambito muscoloscheletrico e/o reumatologico
- Sono stati esclusi gli articoli con campione in età pediatrica
- Sono stati esclusi studi scritti in lingua diversa dall'inglese.

Di seguito è riportata la selezione degli studi, illustrata dalla Flow Chart (tabella 2).

Tabella 2. Flow Chart: del processo di selezione degli studi secondo le linee PRISMA.



3. RISULTATI

3.1 Estrazione dei dati

Dei 19 risultati in accordo con la stringa di ricerca ed i criteri di inclusione ed esclusione, 8 sono revisioni della letteratura, di cui 2 revisioni sistematiche, di cui una con metanalisi, e 6 revisioni narrative, di cui una comprendente 2 case report, e 11 studi osservazionali.

La dimensione del campione è molto differente tra i diversi studi considerati: arrivando fino a 4182 pazienti nello studio di Sudre et al. (2021) [8], mentre la popolazione risulta essere più omogenea in termini di età, tutti superiori ai 18 anni, con diagnosi di Covid-19. Per ciascun articolo è stata fatta un'estrazione e una sintesi dei dati, in modo tale da evidenziare le caratteristiche principali del Long Covid per ciascuno studio, con i relativi risultati (Tabella 3).

Tabella 3. Schema riassuntivo degli studi inclusi.

Autori, anno	Disegno di studio	Campione	Scopo	Risultati
<i>S. Lopez-Leon et al. 2021</i>	Revisione sistematica e metanalisi	Popolazione degli studi di età compresa tra i 17 e i 87 anni	Identificare gli studi che valutano gli effetti a lungo termine di Covid-19 e stimare la prevalenza di ciascun sintomo, segno o parametro di laboratorio dei pazienti in una fase post Covid-19.	È stato stimato che l'80% dei pazienti infetti da SARS-CoV-2 abbia sviluppato uno o più sintomi a lungo termine. I cinque sintomi più comuni sono affaticamento (58%), mal di testa (44%), disturbo dell'attenzione (27%), caduta dei capelli (25%) e dispnea (24%).
<i>C. Huang et al., 2021</i>	Studio di coorte	1655 pazienti con Covid-19 confermato, dimessi dal Jin-tan Hospital (Wuhan, Cina), tra il	Descrivere le conseguenze sulla salute a lungo termine dei pazienti con Covid-19, dimessi dall'ospedale e	I sintomi più comuni sono affaticamento o debolezza muscolare (63%) e problemi del sonno

		7 gennaio e il 29 maggio 2020	studiare i fattori di rischio associati, come la gravità della malattia.	(26%). Ansia o depressione sono state riportate nel 23% dei pazienti.
<i>M. Lauwers et al., 2022</i>	Revisione sistematica	N.d.	Ipotizzare che il SARS-CoV-2 contribuisca alle perturbazioni legate all'età nel tessuto endoteliale e adiposo, note per caratterizzare il processo di invecchiamento precoce.	È stata osservata una grande somiglianza tra pazienti affetti da Covid-19 e pazienti affetti da osteoartrite per quanto riguarda la disfunzione endoteliale e del tessuto adiposo e la sensibilizzazione neuronale.
<i>Ursini et al., 2021</i>	Studio di coorte	616 individui (77,4% donne) hanno compilato il modulo online 6±3 mesi dopo la diagnosi di Covid-19	Studiare la prevalenza e i predittori della fibromialgia nei pazienti post Covid-19.	I risultati suggeriscono che le caratteristiche cliniche della fibromialgia sono comuni nei pazienti guariti da Covid-19 e che l'obesità e il genere maschile influiscano sul rischio di sviluppare fibromialgia post-Covid-19.
<i>A. L. Komaroff and W. Ian Lipkin, 2021</i>	Revisione narrativa	N.d.	Riassumere ciò che è noto sulla patogenesi della ME/CFS e del Covid-19 acuto e ipotizzare che la patogenesi della sindrome post-Covid-19 possa essere simile a quella della ME/CFS. Inoltre, si propongono meccanismi molecolari che	Sembra che sia probabile che la biologia sottostante allo sviluppo del Long Covid sia simile a quella di altre sindromi da affaticamento postinfettivo, alla sindrome da malattia post-

			potrebbero spiegare la fatica e i sintomi correlati in entrambe le malattie	critica e a quella della ME/CFS.
<i>S. Naik et al., 2021</i>	Caso controllo	1007 pazienti con Covid-19 che sono stati ricoverati nei reparti Covid-19 o seguiti in ambulatori nell'Ankara City Hospital, tra il 1 agosto 2020 e il 31 ottobre 2020	Studiare la prevalenza e le caratteristiche della sindrome post-Covid tra i sopravvissuti al Covid-19 e determinare i fattori associati ai sintomi persistenti.	Su un totale di 1007 partecipanti, il 39,0% presentava almeno una comorbidità e il 47,5% presentava sintomi persistenti. Stanchezza/facile affaticabilità, mialgia e perdita di peso sono stati i sintomi persistenti più frequenti (complessivamente 29,3%) seguiti da sintomi respiratori (25,4%). Il Covid-19 acuto grave, l'ospedalizzazione e la presenza di comorbidità erano fattori indipendenti per lo sviluppo di sintomi persistenti.
<i>T. L. Wong and D. J. Weitzer, 2021</i>	Revisione sistematica	La ricerca bibliografica è stata condotta in MEDLINE e PsycInfo fino al 31 gennaio 2021 per studi relativi alla sintomatologia Covid-19, dalla quale ne sono stati inclusi 21	Confrontare la ME/CFS con i sintomi riportati da post Covid-19.	I primi studi sulla sintomatologia da post Covid-19 mostrano sovrapposizioni con la presentazione clinica della ME/CFS. La necessità di monitoraggio e trattamento per i pazienti post-Covid è evidente. I progressi e la standardizzazione delle metodologie

				di ricerca sul Long-Covid è necessaria per migliorare la qualità della ricerca futura e per consentire ulteriori indagini sulle somiglianze e le differenze tra Long Covid e la ME/CFS.
<i>M. M. Maestre-Muñiz et al., 2021</i>	Cross sectional	Un totale di 766 pazienti con Covid-19, che hanno frequentato il Tomelloso General Hospital durante il periodo di studio (dal 1 marzo al 1 giugno 2020), Il follow-up è stato completato dal 15 marzo al 10 maggio 2021 in 543 pazienti	Indagare le conseguenze sulla salute post-acuta e la mortalità un anno dopo la dimissione dall'ospedale per Covid-19	Qualsiasi disturbo clinico è stato segnalato dal 90.1% dei pazienti che necessitavano di ricovero e dall'80.4% di quelli dimessi dal pronto soccorso con affanno (41,6%), stanchezza (35,4%), ageusia (30,2%) e anosmia (26,3%). Sono stati riscontrati, inoltre, BPCO, asma, diabete, insufficienza cardiaca e artrite, nonché un peggioramento di comorbidità preesistenti. La mortalità ad un anno tra i sopravvissuti a Covid-19 acuto era del 7.5%.
<i>L. Leon et al., 2022</i>	Cross sectional	Un totale di 146 pazienti con malattie reumatiche e muscoloscheletriche (RMD) hanno richiesto il ricovero in ospedale durante	Descrivere i sintomi persistenti e le sequele in pazienti con malattie reumatiche e muscoloscheletriche (RMD) dopo il	I sintomi più frequenti sono stati dispnea, affaticamento e dolore toracico. Questi includevano danni ai polmoni

		il periodo di studio; di questi, 107 sono sopravvissuti e sono stati dimessi. La popolazione finale dello studio comprendeva 105 pazienti e il follow-up variava da 4 a 7 mesi	ricovero per Covid-19, valutando il ruolo delle malattie reumatiche autoimmuni (ARD) rispetto alle malattie reumatiche non autoimmuni e malattie muscoloscheletriche (NARD) su sintomi persistenti e sequele.	nel 10.4% dei pazienti, linfopenia nel 10%, un'occlusione della vena retinica centrale e una neurite ottica.
<i>D. Colatutto et al., 2021</i>	Revisione narrativa e case report	Due donne, 58 e 53 anni, operatori sanitari in una casa di cura per anziani. Hanno sviluppato l'infezione da SARS-CoV-2 nel marzo 2020	Studiare il coinvolgimento articolare dovuto a Covid-19.	I fattori predisponenti per lo sviluppo del coinvolgimento articolare non sono chiari, ma una persistenza a lungo termine del virus, dimostrata dal tampone nasofaringeo, può aumentare la probabilità di alterare il sistema immunitario in un contesto favorevole.
<i>F. Karaarslan et al., 2021</i>	Studio di coorte	300 partecipanti di età compresa tra i 18 e i 70 anni e dimessi dopo il ricovero in ospedale per Covid-19 tra il 18 novembre 2020 e il 30 gennaio 2021. La maggioranza era di sesso maschile (60%), età media 53 anni, il 65% aveva almeno una comorbidità e la durata media della	Descrivere i sintomi reumatici e muscoloscheletrici al ricovero, nonché la loro persistenza/gravità dopo la dimissione con malattia da Covid-19 e identificare se l'età, il sesso, l'indice di massa corporea (BMI) e la durata della degenza ospedaliera siano associati alla	Quasi tre quarti dei pazienti hanno riportato uno o più sintomi, con più della metà dei pazienti che sono stati ricoverati in ospedale per Covid-19, hanno riportato qualsiasi sintomo muscoloscheletrico a 1 mese. Il sintomo muscoloscheletrico più comune era l'affaticamento,

		degenza ospedaliera era 8 giorni	persistenza di questi sintomi.	seguito da mal di schiena, artralgia, mialgia, lombalgia e dolore al collo a 1 mese. La persistenza di affaticamento, mialgia e artralgia era correlata al BMI.
<i>C. H. Sudre et al., 2021</i>	Studio di coorte	4.182 casi incidenti di Covid-19 in cui gli individui hanno riportato i propri sintomi in modo prospettico nell'app "COVID Symptom Study1"	Analizzare quali siano i sintomi, la prevalenza, i fattori di rischio e se sia possibile prevedere lo sviluppo di tale problematica a partire dall'infezione acuta nei pazienti affetti da Covid-19.	Il Long-Covid è caratterizzato da affaticamento, mal di testa, dispnea e anosmia e risulta essere più probabile con l'aumento dell'età, dell'indice di massa corporea e del sesso femminile.
<i>B. Kayaaslan et al., 2021</i>	Studio di coorte	I pazienti di età >18 anni con Covid-19 confermato in laboratorio sono stati reclutati dopo almeno due settimane dalla diagnosi. Un totale di 1234 pazienti sono stati reclutati e seguiti per una durata di 91 giorni circa	Descrivere le caratteristiche cliniche e i fattori di rischio delle sequele post Covid-19 nella popolazione dell'India settentrionale.	Le sequele post-Covid-19 sono comuni (22%) e il 9.9% presenta la sindrome post Covid-19. Mialgie, affaticamento e dispnea sono tra i sintomi più comuni. I pazienti con ipotiroidismo e ipossia durante la malattia acuta sono a più alto rischio di sviluppare il Long Covid.
<i>L. Simani et al., 2021</i>	Studio di coorte	Un totale di 120 pazienti Covid-19, 40 (33.3%) femmine e 80 (66.7%) maschi, sono stati inclusi nello studio, con un'età media dei	Studiare le comorbidità, soprattutto psicologiche come la CFS e il disturbo da stress post-traumatico (PTSD),	I risultati illustrano l'incidenza di CFS/EM e dei fattori associati nei partecipanti guariti da Covid-19 non operatori sanitari.

		pazienti di 54.62 ± 16.94 anni	tra i sopravvissuti al Covid-19 in 6 mesi.	
<i>D. L. Sykes et al., 2021</i>	Studio di coorte	Un totale di 134 pazienti (età mediana di 58 anni, di cui 65.7% maschi) hanno partecipato agli appuntamenti di follow-up. I pazienti sono stati seguiti a 113 giorni dopo la dimissione da Hull University Teaching Hospitals NHS Trust	Riportare quali siano stati i sintomi residui di una coorte di pazienti ricoverata in ospedale per Covid-19 durante la prima ondata della pandemia da un singolo ospedale NHS in Inghilterra. Lo studio vorrebbe dare indicazioni su come i sistemi sanitari dovrebbero organizzare i servizi per supportare questi pazienti.	L'86% dei pazienti ha riportato almeno un sintomo residuo al follow-up. Nessun paziente presentava anomalie radiografiche persistenti. La presenza di sintomi al follow-up non era associata alla gravità della malattia acuta da COVID-19. Le femmine avevano una probabilità significativamente maggiore di riportare sintomi residui tra cui ansia, affaticamento e mialgia.
<i>H. Zacharias et al., 2021</i>	Revisione narrativa	Ricerca di articoli relativi alle sequele di Covid-19 da gennaio 2020 al 30 aprile 2021.	Descrivere le manifestazioni reumatiche durante e dopo la malattia Covid-19, nonché i meccanismi fisiopatologici dei problemi autoimmuni che possono abilitare queste malattie a seguito dell'infezione da Covid-19.	La revisione mette in evidenza una serie di importanti complicanze come l'artrite infiammatoria, il lupus erimatoso, miositi e vasculiti in seguito all'infezione da SARS-CoV-2.
<i>H. R. Sapkota and A. Nune, 2022</i>	Revisione narrativa	Ricerca bibliografica tramite PubMed di articoli pubblicati tra il 1 luglio 2020 e il 30	Fornire una revisione della letteratura sui sintomi del Long Covid e mettere in	Il Long Covid pone una sfida diagnostica e gestionale alle

		giugno 2021. Inclusi 43 articoli	evidenza le caratteristiche di differenziazione tra il Long Covid e il SARD.	strutture sanitarie, in particolare in ambito reumatologico. Inoltre, a causa delle manifestazioni multiorgano associate alla sua presentazione, i medici, come i reumatologi, dovrebbero essere ben informati al riguardo. Il Long Covid, deve essere differenziato dal SARD, così da essere escluso per garantire che sia in atto una diagnosi corretta e un piano di gestione.
<i>R. K. Ramakrishnan et al., 2021</i>	Revisione narrativa	N.d.	Ipotizzare quali siano i potenziali meccanismi immunologici alla base di questi effetti persistenti e prolungati e descrivere le manifestazioni multiorgano a lungo termine del Covid-19.	Nonostante la guarigione dall'infezione acuta, la persistenza di sintomi cronici atipici, tra cui affaticamento estremo, mancanza di respiro, dolori articolari, brain fog, ansia e depressione, che potrebbero durare per mesi, implica una patologia di base che persiste oltre la presentazione acuta della malattia.

<i>Blomberg et al., 2021</i>	Studio di coorte	312 pazienti, di cui 247 isolati in casa e 65 ricoverati in ospedale, per l'82% dei casi totali a Bergen durante la prima ondata di pandemia in Norvegia	Indagare quali siano le complicanze a lungo termine dopo la malattia da Covid-19 i nei pazienti ospedalizzati e nei casi più lievi.	A 6 mesi, il 61% dei pazienti presentava sintomi persistenti, che erano indipendentemente associati alla gravità della malattia iniziale, all'aumento dei titoli anticorpali convalescenti e alla malattia polmonare cronica preesistente. Inoltre, il 52% dei giovani adulti di età compresa tra 16 e 30 anni, presentava sintomi a 6 mesi, tra cui perdita del gusto e/o dell'olfatto (28%), affaticamento (21%), dispnea (13%), ridotta concentrazione (13%) e problemi di memoria (11%).
------------------------------	------------------	--	---	--

4. DISCUSSIONE

L'obiettivo della presente revisione narrativa è stato quello di individuare quali fossero i segni e sintomi principali che caratterizzassero la condizione di Long Covid, focalizzandosi principalmente sulle problematiche di tipo muscoloscheletrico, nonostante siano presenti numerosi bias metodologici, causati in particolar modo dall'attualità dell'argomento e dall'assenza di studi a lungo termine, dunque si può definire limitata la qualità degli studi inclusi nella seguente revisione.

Lo studio condotto da F. Karaarslan et al. già nel 2021 ha dimostrato che a 3 mesi dall'infezione acuta di Sars-Cov-2 l'89% dei sopravvissuti presenti almeno un sintomo, il 74.6% presenti almeno un sintomo reumatico e muscoloscheletrico e l'82.1% presenti almeno un altro sintomo di Covid-19 e come a 6 mesi, il 59.6% dei sopravvissuti mostri almeno un sintomo, il 43.2% mostri almeno un sintomo reumatico e muscoloscheletrico e il 51.2% mostri almeno un altro sintomo Covid-19 [25].

4.1 Affaticamento e debolezza

L'affaticamento risulta essere il sintomo post Covid che permane più frequentemente, ma anche un sintomo particolarmente presente durante la fase acuta della malattia [46].

Essendo, infatti, i polmoni l'organo bersaglio della Sars-Cov-2, è normale il persistere della fatica nella clinica post Covid dei pazienti, ma è stato sottolineato come l'elevata prevalenza di affaticamento persistente nei pazienti affetti da Covid-19 appaia più elevato di quanto osservato dopo altri tipi di infezioni comuni, quali l'influenza o la mononucleosi del virus di Epstein–Barr [3].

C. Huang in uno studio pubblicato nel 2021 ha mostrato come l'affaticamento e la debolezza muscolare siano presenti nel 63% dei pazienti inclusi nello studio (1038 su 1655). Inoltre, lo studio denota l'influenza dell'età nel permanere dei sintomi.

Sembrerebbe, infatti, che all'aumentare dell'età aumenti il rischio di sviluppare affaticamento e debolezza muscolare post Covid: 17% di rischio maggiore ogni aumento

di 10 anni [21].

Nello studio di M. Maestre-Muñiz et al. (2021) si è visto che su 543 pazienti il 35.4% ha riportato stanchezza e il 18.6% debolezza muscolare come sintomi permanenti post Covid, entrambi presenti in proporzioni simili nei pazienti ricoverati in ospedale e ambulatoriali e persistenti ad un anno dopo il Covid-19 rispettivamente nel 54.7% e nel 39.6% dei casi [36]. Infatti, anche secondo quanto riportato dallo studio di S. Lopez Leon et al., 2021, questo sintomo risulta essere presente anche dopo 100 giorni dal primo sintomo di Covid acuto [35].

L. Leon et al. nel 2022 dichiara che l'affaticamento, insieme alla dispnea e al dolore al petto, sia il sintomo più frequente nei pazienti post Covid, come riportato anche nella revisione di R. K. Ramakrishnan et al. (2021) e da C. H. Sudre et al. (2021) [7, 32,43].

Inoltre, L. Leon et al. ha dimostrato che i sintomi persistono maggiormente nei pazienti affetti da patologie reumatiche dopo il ricovero da Covid-19, anche 6 mesi dopo la dimissione [32].

F. Karaarslan et al., (2021) ha spiegato che affaticamento (31.6%), mialgie e dolori articolari siano i sintomi muscoloscheletrici più rappresentati e che le pazienti di sesso femminile a 6 mesi presentano maggior probabilità di sviluppare questi, rispetto al sesso maschile [25].

L'affaticamento è stato riportato nel 39.6% dei pazienti, nello studio di D. L. Sykes et al. (2021) e inoltre anche qui è stato dimostrato come il sesso femminile abbia maggior probabilità di sviluppare questo sintomo rispetto a quello maschile, oltre alla presenza di elevato BMI che inficia negativamente per quanto riguarda la generazione del sintomo [54].

Così come riportato dallo studio di S. Naik et al. (2021), dove insieme alla mialgia (10.9%), l'affaticamento è il sintomo maggiormente mostrato dai pazienti (5.5%), si sottolinea come i pazienti ricoverati in ospedale abbiano più probabilità di sviluppare affaticamento a lungo termine nel Long Covid [38].

I primi studi sul Long Covid suggeriscono una costellazione di sintomi paragonabili a quelli presenti in un'altra malattia cronica: l'encefalomielite mialgica o sindrome da stanchezza

cronica (ME/CFS), malattia a lungo termine caratterizzata da almeno sei mesi di affaticamento, spesso preceduta da malattia simil infettiva [52]. I tre i principali sintomi della ME/CFS (stanchezza, ridotta attività quotidiana, malessere post-sforzo) sono stati riportati anche dagli studi riguardanti il Long Covid, con il sintomo “fatica” tra quelli più presenti. Infatti, i sintomi osservati nei pazienti post Covid assomigliano in parte alla sindrome da stanchezza (CFS), che include oltre alla presenza di grave affaticamento invalidante, anche dolore, disabilità neurocognitiva, sonno compromesso, sintomi indicativi di disfunzione autonoma e peggioramento dei sintomi globali a seguito di lievi incrementi di attività fisica e/o cognitiva. Si è tentati perciò di ipotizzare che la Sars-CoV-2 possa essere aggiunta all'elenco degli agenti virali che provocano la ME/CFS [35].

Oltre alle somiglianze nelle caratteristiche cliniche, però, il Long Covid e la ME/CFS sembrano avere alcuni punti in comune per quanto riguarda la fisiopatologia: la patogenesi della ME/CFS è stata infatti collegata a molteplici processi sottostanti, tra cui la disregolazione del sistema immunitario, lo stato iperinflammatorio, lo stress ossidativo e l'autoimmunità [44].

La revisione sistematica di T. L. Wong and D. J. Weitzer del 2021, prima revisione sistematica ad esaminare e comparare le due patologie, nonostante dimostri la presenza di molte sovrapposizioni tra le due condizioni cliniche, sottolinea la necessità di ulteriori studi riguardo la patogenesi e la sintomatologia di entrambe per poter trarre delle conclusioni [57].

Secondo A. L. Komaroff and W. Ian Lipkin (2021) i sintomi persistenti dopo Covid-19 acuto possono essere dovuti agli organi in alcuni pazienti con danni cronici, mentre in altri pazienti, possono essere provocati più dal trauma psicosociale della malattia e all'impatto della pandemia a livello sociale, anche S. Naik (2021) evidenzia, infatti, l'importanza del ruolo delle influenze psicologiche nello sviluppo dei sintomi di lunga durata [28, 38].

Esiste poi ancora un'altra categoria di pazienti, senza evidenza di tale danno d'organo cronico, nei quali sembra che sia probabile che la biologia sottostante al perdurare dei sintomi sia simile a quella di altre sindromi post-infettive, alla sindrome da malattia post-critica e a quella della ME /CFS.

L. Simani et al. (2021) nello studio ha valutato la prevalenza di CFS/ME a seguito

dell'infezione da Sars-Cov-2, rilevando come il 17.5% dei pazienti abbia sperimentato una condizione di affaticamento, più o meno grave, e che di questa popolazione solo il 14.2% si sia qualificato per i criteri CFS [26].

Secondo la letteratura, i tassi di prevalenza di CFS/EM a seguito di infezioni virali variano in base al gruppo di popolazione, alle definizioni dei casi e alle tecniche diagnostiche [34]. Sembra probabile, comunque, che la pandemia di Covid-19 aumenti notevolmente il numero di persone che possano sviluppare la ME/CFS e altre malattie post-Covid (ad esempio, ipossia cronica da funzionalità polmonare compromessa ed insufficienza cardiaca congestizia da cardiomiopatia post Covid [29]).

4.2 Mialgia, debolezza muscolare e artralgia

Lo studio F. Karaarslan et al. del 2021 ha mostrato come l'8.6% dei pazienti presentino dolori articolari e il 15.1% mialgia a 6 mesi dalla diagnosi di Covid-19: il dolore articolare e la mialgia si presentano nella maggiorparte dei soggetti senza una localizzazione precisa, ma bensì sono dolori diffusi (rispettivamente 64.2% e 69.8%); quando localizzati invece, i dolori articolari oltre che a livello lombare e cervicale, si presentano principalmente al ginocchio, al distretto piede-caviglia e alla spalla, mentre per quanto riguarda la mialgia, questa coinvolge per di più la parte inferiore della gamba, il braccio e il cingolo scapolare [25].

Anche la mialgia e l'artralgia si sviluppano con maggior probabilità nel sesso femminile, mentre non è stata osservata ancora alcuna associazione tra età, BMI, durata della degenza ospedaliera e sintomi come affaticamento, mialgia e dolore articolare.

Il seguente studio R. K. Ramakrishnan et al. del 2021 indaga come i pazienti con sequalae post-acute sviluppino limitazioni significative nelle attività della vita quotidiana (ADL) come ad esempio, camminare, fare il bagno o vestirsi [43]. Questo declino funzionale è dovuto a cause multifattoriali, difatti sembrerebbe che la debolezza fisica e la miopatia, ad esempio, possano essere attribuite a miopatia, neuropatia, ma anche a menomazioni

cardio-respiratorie.

Anche lo studio di Naik et al. del 2021 riporta la mialgia come sintomo comune nei pazienti post Covid (presente nel 10.9% dei casi), probabilmente ciò è dovuto alla riduzione dei livelli dei neurotrasmettitori, alla ridotta eccitabilità neuronale, all'infiammazione e all'inibizione nell'attivazione delle unità dei motoneuroni, ipotizzati tutti come fattori centrali che contribuiscono all'affaticamento e alle mialgie post Covid [38, 46].

4.3 Artrite ed osteoartrite

Il coinvolgimento articolare nel Covid-19 può manifestarsi in momenti diversi, poiché potrebbe essere un sintomo iniziale dell'infezione, emergere durante la fase acuta (a volte durante il ricovero) o manifestarsi dopo la guarigione e può essere rappresentato da artralgia aspecifica o da artrite acuta. Queste manifestazioni generalmente rispondono ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), prolungati per 2-4 settimane, come altre artriti virali, ma a volte è necessario un trattamento steroideo [24], preferibilmente somministrato tramite iniezione intra-articolare (se vi è coinvolgimento mono-oligoarticolare); in alcuni casi è necessario lo steroide sistemico, ma generalmente per brevi periodi [9].

Quando il sintomo compare durante la fase attiva dell'infezione, questo è generalmente rappresentato da un'artralgia aspecifica, mentre potrebbe svilupparsi un'artrite acuta nel momento in cui questa insorge nel periodo di guarigione: questa caratteristica si discosta dalla classica artrite virale, dove il coinvolgimento articolare si verifica solitamente durante il periodo di viremia con manifestazioni acute dell'infezione.

L'artrite post Covid-19 può presentarsi con interessamento mono o oligoarticolare, con una predilezione per le articolazioni degli arti inferiori. In genere inizia alcuni giorni o alcune settimane dopo la risoluzione di altre manifestazioni dell'infezione.

La revisione di M. Lauwers et al. (2021) focalizza l'attenzione sul coinvolgimento

articolare dato dal Covid-19. Infatti, sembrerebbe che il Sars-CoV-2 contribuisca alle modifiche legate all'età nel tessuto endoteliale e adiposo, note per caratterizzare un processo di invecchiamento precoce, ciò spiegherebbe i sintomi di lunga durata del Covid-19, come risultato di un processo di invecchiamento accelerato a livello articolare [31]. I tessuti connettivi, infatti, come il tessuto adiposo e quello muscolo-scheletrico, sono i siti principali dell'invecchiamento.

L'ipovitaminosi D, l'aumento della fragilità e la carenza di calcio indicano un invecchiamento osseo, mentre i dolori articolari e muscolari caratterizzano l'invecchiamento articolare e muscolare. L'esplorazione dell'impatto del virus Sars-CoV-2 e dell'osteoartrite sul tessuto endoteliale e adiposo, nonché sulla funzione neuronale, ha mostrato simili modificazioni. A livello molecolare, questo potrebbe essere attribuito all'espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2, alla disfunzione del sistema renina-angiotensina e all'infiammazione. Inoltre, si ipotizza che una carenza di vitamina D non solo influenzi l'ipocalcemia, ma rappresenti anche un rischio maggiore di malattie più gravi e una maggiore suscettibilità a un'infezione da Sars-CoV-2 da sola. L'ipocalcemia è stata segnalata nel 62.6% - 87.2% dei pazienti Covid-19: bassi livelli di calcio sono correlati alla malnutrizione acuta, alle azioni del virus e all'ipovitaminosi D [12].

E' stato dimostrato che all'esordio dell'infezione da Sars-CoV-2, la mialgia è associata ad una maggiore probabilità di sviluppare la sindrome post-Covid e alla presenza di sintomi muscolo-scheletrici post-Covid. In quest'ultimo caso, il dolore della fase acuta non scompare e diventa una caratteristica importante del Long Covid [15, 55].

Colatutto et al. nel 2021 hanno condotto uno studio con l'utilizzo della risonanza magnetica, nel quale i pazienti presentano una tipica lombalgia infiammatoria dopo la risoluzione dei sintomi infettivi, con caratteristiche cliniche simili a quelle della sacroileite acuta (esordio insidioso, dolore notturno, rigidità mattutina, miglioramento con l'esercizio e con i FANS, radiazioni ai glutei). La sacroileite è stata poi confermata dalla risonanza magnetica, che ha mostrato edema del midollo osseo nei siti tipici delle articolazioni sacro-iliache e i pazienti hanno risposto bene ai FANS. Non è chiaro, però, se la persistenza dell'edema del midollo osseo rappresenti la continuità dell'attività infiammatoria (o la sua cronicità) o sia il risultato di una precedente infiammazione che

richiede più tempo per scomparire. Il follow-up di questi pazienti è in corso per monitorare l'evoluzione sia clinica che di imaging [9].

L'esatto meccanismo attraverso il quale Covid-19 possa causare artropatie non è completamente compreso. La maggior parte degli autori presume l'esistenza di un mimetismo molecolare tra gli epitopi virali e la membrana sinoviale che causa l'infiammazione locale; altre teorie ipotizzano la presenza di immunocomplessi circolanti o una possibile localizzazione del virus direttamente sul tessuto articolare [16, 51].

Al momento, la relazione con la positività all'HLA-B27 non è chiara per l'artrite correlata a Covid-19, mentre è ben nota la sua influenza sull'artrite reattiva [48, 49].

Tuttavia, i coronavirus umani endemici sembrano essere associati ad un aumentato rischio di sviluppare l'artrite reumatoide, come descritto per altri agenti virali come il virus della parainfluenza e il metapneumovirus [23], pertanto, la pandemia SARS-CoV-2 potrebbe potenzialmente portare a un aumento dei casi di artrite reumatoide nel prossimo futuro.

Lo studio di H. Zacharias et al. (2021) riporta come l'artrite reattiva si sviluppi generalmente tra la prima e la terza settimana dopo l'infezione [58]. I meccanismi esatti dell'infiammazione articolare non sono ancor del tutto compresi, tuttavia, sembrerebbe che l'infezione da Sars-CoV-2 porti alla stimolazione di macrofagi, che provoca a sua volta il rilascio ad alti livelli di citochine che stimolano il processo infiammatorio [22].

Sebbene sia noto che le infezioni virali inducano potenzialmente artrite reattiva, la viremia è stata documentata solo nel 15% dei casi di Covid-19. L'interleuchina 17 A è stata coinvolta nella patogenesi sia dell'artrite reattiva che della spondiloartrite in generale e anche nello stato iperinfiammatorio del Covid-19 (una spiegazione plausibile per la minore incidenza di infiammazione muscoloscheletrica è il trattamento Covid-19 a base di corticosteroidi che probabilmente ha attenuato le manifestazioni muscoloscheletriche) [51].

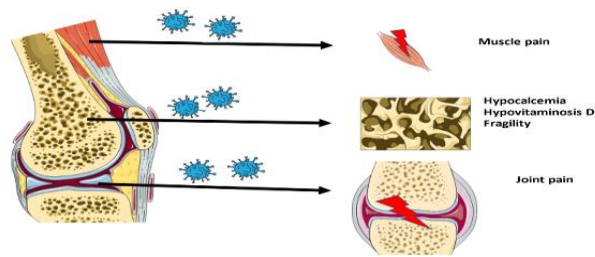


Figure 1. Overview of the musculoskeletal characteristics of long-COVID.

Figura 2. Lauwers et al., 2022. COVID-19 in Joint Ageing and Osteoarthritis: Current Status and Perspectives.

4.4 Fibromialgia

Sembra che le caratteristiche cliniche auto-risportate dai pazienti riguardanti la fibromialgia si ritrovino frequentemente post Covid-19 acuto, con una prevalenza stimata di circa il 31%. In particolare, questa cifra è simile a quella riscontrata per altri disturbi dolorosi cronici.

A livello globale, gli intervistati con fibromialgia hanno mostrato caratteristiche suggestive di una forma più grave di Covid-19, tra cui un più alto tasso di ospedalizzazione e un trattamento più frequente con ossigeno supplementare. Lo studio al riguardo ha inoltre riscontrato un'alta percentuale di uomini (43%) tra gli intervistati che soddisfano i criteri per la fibromialgia [56]. Lo studio di coorte di Ursini ha dimostrato, inoltre, come l'IMC possa influenzare quasi tutti i domini della sindrome: una relazione reciproca e bidirezionale quella tra l'obesità e la fibromialgia [10, 56].

Si dimostra quindi che le caratteristiche cliniche della fibromialgia siano comuni nei pazienti che si sono ripresi da Covid-19 sintomatico. Prove preliminari da studi clinici e preclinici suggeriscono che diversi meccanismi specifici della malattia possano spiegare la fisiopatologia di questa sindrome muscolo-scheletrica, incluso il danno endoteliale indotto dal virus [33] o strutture neuromuscolari [20], squilibrio immunologico e infiammazione cocente. Per quanto riguarda quest'ultimo, è interessante notare che alcune citochine proinfiammatorie coinvolte nelle manifestazioni di Covid-19 e PACS, come l'interleuchina (IL)-1 e IL-6, possano contribuire alla patogenesi della fibromialgia [5].

4.5 Malattie reumatiche (SARD)

Le malattie reumatiche autoimmuni sistemiche (SARD) sono un gruppo di malattie autoimmuni sistemiche che includono: artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES) (e sottoinsiemi di lupus), sindrome di Sjögren (SjS), sclerosi sistemica (SSc), polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM).

Sia SARD che Covid-19 condividono una base fisiopatologica simile causata da una risposta immunitaria esagerata caratterizzata da stimolazione e iperattività delle citochine. Sia il sistema immunitario innato che quello adattativo svolgono un ruolo chiave che porta all'attivazione dei macrofagi e alla tempesta di citochine. Si ritiene che il mimetismo molecolare e la reattività crociata inneschino una risposta immunitaria nei pazienti con Covid-19 nello sviluppo di SARD, riportato nello studio di H. R. Sapkota and A. Nune (2022) [47].

Il Long Covid rimarrà una sfida diagnostica, date le somiglianze che condivide con la SARD, inclusi marcatori di infiammazione elevati, presenza di autoanticorpi e prove emergenti di alterazioni infiammatorie organo-specifiche sull'imaging [37]. Un'anamnesi attenta, un valido esame fisico e indagini appropriate consentiranno ai medici di differenziare queste condizioni: infatti, la condizione di Long Covid deve essere esclusa durante le indagini di SARD per garantire che sia in atto una diagnosi corretta e un piano di gestione.

La revisione di H. Zacharias et al. del 2021 si è concentrata nel descrivere una serie di complicazioni, tra cui l'artrite infiammatoria (con alcuni pazienti che sviluppano artrite reattiva), lupus eritematoso sistemico, miosite e vasculite, nel post Covid [58]. La vasculite sembra avere un ruolo significativo nell'infezione iniziale così come una complicazione di essa. E' necessaria comunque una migliore comprensione di quelle che sono le conseguenze immunitarie che accompagnano l'infezione da Sars-CoV-2, fondamentale per determinare i meccanismi immunopatogeni in grado di promuovere o contrastare lo sviluppo delle manifestazioni reumatiche.

Ci sono segnalazioni limitate di malattie di tipo lupus eritematoso sistemico associate a Covid-19 e attualmente la co-presentazione potrebbe rappresentare una coincidenza.

La miosite è rara, sebbene la mialgia sia comune e ci siano segnalazioni limitate di miosite autoimmune che scatena il Covid-19. I pazienti affetti da Covid-19 sono pazienti complessi, con frequente coinvolgimento multiorgano, per cui diventano necessari follow-up ravvicinati e a lungo termine per comprendere la progressione verso un tipo di lupus eritematoso sistemico cronico e condizioni di tipo miosite cronica, quando sono presenti fattori autoimmuni [58].

4.6 Dispnea

Il Covid-19 può portare a complicazioni polmonari come fibrosi, tosse e bronchiectasie: presenti, insieme all'affaticamento, soprattutto nei soggetti ricoverati [7].

Nella coorte di pazienti studiata da Blomberg et al. nel 2021, la dispnea è stata ritrovata nel 13% dei pazienti dai 0-15 anni, nel 15% della popolazione giovane-adulta (16-30 anni), nel 21% della popolazione generale (età media 46 anni) a 6 mesi dall'infezione acuta. È preoccupante che i giovani (16-30 anni), non ricoverati in ospedale, soffrano di sintomi potenzialmente gravi, come problemi di concentrazione e memoria, dispnea e affaticamento, a 6 mesi dall'infezione [3]. In particolare per gli studenti, tali sintomi potrebbero interferire con il loro apprendimento e il progresso dello studio [3].

Nello studio di S. Lopez Leon et al. (2021) la dispnea rientra tra i 5 sintomi più comuni nel Long Covid (24% dei casi) e si è presentato come sintomo comune anche nei pazienti reumatologici post Covid inclusi nello studio di L. Leon et al. del 2021, presente quasi nel 40% dei pazienti con una durata media superiore ai due mesi [32, 35].

Nello studio di B. Kayaaslan et al. del 2021, il 25.4% dei sintomi a lungo termine sono di tipo respiratorio, i secondi più comuni, e un quinto di questi pazienti lamenta dispnea. Sembrerebbe, inoltre, che la dispnea possa non scomparire mai del tutto in alcuni pazienti e perdurare nel tempo: il danno polmonare a lungo termine, come la dispnea irreversibile, è una tra le complicanze più temute del Covid-19. Le complicanze cardiache predicono fortemente la mortalità tra i pazienti Covid-19 [27]. E' probabile che la

pandemia lascerà problemi polmonari residui e disturbi cardiaci in un numero considerevole di pazienti.

4.7 Sintomi psicologici

Oltre alla fatica, i pazienti guariti dal Covid-19 sperimentano anche sintomi psicologici/psichiatrici, quali sono la privazione del sonno e disturbi della salute cognitiva/mentale come delirio, nebbia cerebrale (brain fog), perdita di memoria, allucinazioni, confusione, depressione e ansia. È probabile che il meccanismo alla base delle conseguenze psichiatriche di Covid-19 sia multifattoriale e possa includere gli effetti diretti dell'infezione virale, la risposta immunologica, la terapia con corticosteroidi, la permanenza in terapia intensiva, l'isolamento sociale e lo stigma [45]. Tuttavia, la loro patologia sottostante deve ancora essere compresa [43].

Come già riferito, Blomberg et al. sottolinea nel suo studio la gravità del persistere di sintomi come il disturbo dell'attenzione e la perdita della memoria nella popolazione giovane affetta da Covid-19. In particolare, nei pazienti più giovani (0-15 anni) la perdita di memoria si presenta nell'11% di casi e nel 13% per quanto riguarda il disturbo dell'attenzione, contro il 19% di casi di disturbo dell'attenzione e il 18% di perdita di memoria nella popolazione tra i 16 e i 30 anni, si ritrova poi un 24% di casi di problemi di memoria e 26% di problemi di concentrazione nella popolazione generale, a 6 mesi dall'infezione. Anche in questo caso, in modo particolare per la popolazione di studenti, tali sintomi potrebbero rendere difficoltoso il progresso nello studio e l'apprendimento [3].

Nello studio di L. Lopez Leon et al. del 2021 deficit dell'attenzione sono stati rilevati nel 27% della popolazione esaminata [35].

Per quanto riguarda invece problemi del sonno, nello studio di C. Huang et al. del 2021, questi sono stati riportati nel 26% degli individui e problemi di ansia e depressione nel 29% di questi a sei mesi dall'infezione di Sars-Cov-2 [21]. Quelli maggiormente affetti da ansia e depressione sono i pazienti che hanno necessitato durante la malattia di ossigeno

terapia e sono stati riscontrati maggiormente nel sesso femminile. L'essere donna e la gravità della malattia sembrerebbero infatti essere fattori di rischio per il perdurare di sintomi psicologici, ma non è stata osservata alcuna associazione significativa tra età e ansia o depressione.

Il Covid-19 può causare disturbi psicologici anche gravi, ad esempio, l'ammissione di pazienti con sintomi gravi all'unità di terapia intensiva (ICU) con ventilazione meccanica li rende più propensi a sviluppare malattie neurocognitive o psicologiche acquisite in terapia intensiva come ansia, depressione e disturbo da stress post-traumatico (PTSD), secondo lo studio di R. K. Ramakrishnan et al. (2021) [43].

Anche il mal di testa può perdurare. Lo studio di S. Lopez Leon et al. del 2021 ha inserito il mal di testa tra i 5 sintomi più comuni nel Long Covid, con una incidenza del 44% [35].

Anche nello studio di C. H. Sudre et al. (2021) [7] il mal di testa intermittente, insieme alla stanchezza, è il sintomo più comunemente riportato dagli individui inclusi nello studio.

Sembrerebbe inoltre che gli individui che hanno riportato più di cinque sintomi nella prima settimana di Covid abbiano una probabilità significativamente maggiore di prolungare il quadro clinico di Long Covid. Questo forte fattore di rischio è predittivo in entrambi i sessi e in tutte le fasce di età [7].

5. CONCLUSIONI

La presente revisione narrativa ha voluto indagare, tramite un'analisi della letteratura, quali fossero le conseguenze a lungo termine più comunemente riportate dai pazienti, affetti precedentemente dal virus Sars-Cov-2, ponendo particolare attenzione all'ambito muscoloscheletrico e tralasciando gli studi non consoni ai criteri di esclusione prestabiliti. Negli ultimi tempi sono molti gli studi che si occupano di questa complessa ricerca, utile in ambito sanitario, in modo da poter fornire informazioni sempre più adeguate per la pratica clinica, sia per quanto concerne il trattamento che per la loro prevenzione.

Affaticamento, debolezza fisica generale e muscolare, mialgie, artralgie, tra cui lombalgie, osteoartrosi, artrite reattiva, artrite reumatoide e fibromialgia, risultano essere le problematiche più frequentemente presenti durante il Long Covid. In particolar modo, sulla base degli studi analizzati, l'affaticamento e la debolezza, sia muscolare e che generale, sembrano essere i sintomi muscoloscheletrici più frequenti sia nel periodo post Covid che nella fase acuta della patologia, andando a colpire maggiormente i pazienti ospedalizzati, con elevato BMI e di sesso femminile.

In letteratura, si tratta frequentemente anche di patologie reumatiche, come ad esempio il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Sjögren, la sclerosi sistemica, la poliomiosite e la dermatomiosite, ma per quanto riguarda queste sembrerebbe che non siano ancora sufficienti gli studi per poter confermarne una correlazione con il Covid-19.

Inoltre, gli studi hanno evidenziato nel periodo post Covid la comune presenza di dispnea e di sintomi psicologici e/o psichiatrici, quali possono essere i disturbi del sonno, il delirio, la nebbia cerebrale (definita "brain fog"), la perdita di memoria, le allucinazioni, la confusione, l'ansia depressione e, nei casi più gravi, la depressione.

I disturbi presenti nel periodo post Covid sono quindi svariati e per questo motivo tutti gli articoli sottolineano l'importanza del riconoscere lo sviluppo di tali problematiche sia durante la fase acuta della malattia che nella fase post, così da poter prevenire e curare nel modo più adeguato possibile tali scenari clinici.

6. KEY POINTS

- Il Long Covid è l'insieme di sintomi che persistono da più di 12 settimane dalla diagnosi di Covid-19.
- I sintomi del Long Covid includono affaticamento, debolezza muscolare, dispnea, ansia e depressione, dolori articolari o muscolari e "brain fog".
- I meccanismi biologici sottostanti sono ancora sconosciuti, sebbene una risposta autoimmune e infiammatoria anormale o eccessiva sembrerebbe possa svolgere un ruolo importante nello sviluppo di tale condizione.
- Ulteriori studi ed indagini sono necessari per approfondire l'argomento, così da poter prevenire e curare al meglio questa frequente condizione clinica.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1) Alan Roth, Pan San Chan and Wayne Jonas. Addressing the Long COVID Crisis: Integrative Health and Long COVID, *Glob Adv Health Med*. 2021.
- 2) Berger Z, Altiery De Jesus V, Assoumou SA, Greenhalgh T. Long COVID and health inequities: The role of primary care. *Milbank Q*. 2021.
- 3) Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen BA et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature Medicine* volume 27, pages 1607–1613. 2021.
- 4) Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020 Jul;60(7):1415-1421.
- 5) Buszko M, Nita-Lazar A, Park J-H. Lessons learned: new insights on the role of cytokines in COVID-19. *Nat Immunol* 2021;22:404–11.
- 6) Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324; 604- 605.
- 7) Carole H. Sudre, Benjamin Murray, Thomas Varsavsky, Mark S. Graham, Rose S. Penfold, Ruth C. Bowyer et al. Attributes or predictors of Long COVID, *Nature Medicine* volume 27, pages 626–631 (2021).
- 8) Chen X, Laurent S, Onur OA. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID- 19. *Journal of Neurology*, 2021 Feb;268(2):392-402.
- 9) Colatutto D, Sonaglia A, Zabotti A, Cereser L, Girometti R, Quartuccio L. Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature. *Viruses*. 2021 Aug 6;13(8):1558.
- 10) D'Onghia M, Ciaffi J, Lisi L. et al. Fibromyalgia and obesity: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:409–24.
- 11) Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67.

- 12) Di Filippo, L., Doga, M., Frara, S., Giustina A. Hypocalcemia in COVID-19: Prevalence, clinical significance and therapeutic implications. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021, 1–10.
- 13) Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y. The autonomic aspects of the post-COVID-19 syndrome. *Autoimmun Rev.* 2022 May;21(5):103071.
- 14) Fabiani M, Onder G, Boros S, Spuri M, Minelli G, Urdiales AM et al. Il case fatality rate dell'infezione SARS-CoV-2 a livello regionale e attraverso le differenti fasi dell'epidemia in Italia. Versione del 20 gennaio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (*Rapporto ISS COVID-19 n. 1/2021*).
- 15) Fernández-de-las-Peñas, C., Rodríguez-Jiménez, J., Fuensalida-Novo, S., Palacios-Ceña M., Gómez-Mayordomo V., Florencio L.L. et al. Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study. *Pain.* 2021.
- 16) Gasparotto M. Framba V. Piovella C., Doria A., Iaccarino L. Post-COVID-19 Arthritis: A Case Report and Literature Review. *Clin. Rheumatol.* 2021, 40, 3357–3362.
- 17) Giansanti D, D'Avenio G, Rossi M, Spurio A, Bertinato L, Grigioni M. Tecnologie a supporto del rilevamento della prossimità: riflessioni per il cittadino, i professionisti e gli stakeholder in era COVID-19. Versione del 31 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (*Rapporto ISS COVID-19 n. 54/2020*).
- 18) Graham EL, Clark JR, Orban ZS. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non- hospitalized COVID-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Mar 23.
- 19) Griffith, J.F. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin.Musculoskelet. Radiol.* 2011. 15, 554–560.
- 20) Guerrero JI, Barragán LA, Martínez JD. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infect Dis* 2021;21:515.

- 21) Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232.
- 22) Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- 23) Joo Y.B., Lim Y.-H., Kim K.-J., Park K.-S., Park, Y.-J. Respiratory Viral Infections and the Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2019. 21, 199.
- 24) Jovani V., Pascual E., Vela P., Andrés M. Acute Arthritis Following SARS-CoV-2 Infection. *J. Med. Virol.* 2021. 93, 661.
- 25) Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):289-296.
- 26) Kaseda ET, Levin AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol*. Oct-Nov 2020;34(7-8):1498-1514.
- 27) Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Dec;93(12):6566-6574.
- 28) Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021. Sep;27(9):895-906.
- 29) Komaroff, A. and L. B. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome?. *Front. Med*. 2021. 7, 1–4.
- 30) Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE. COVID-19: ICU delirium management during SARS CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176.
- 31) Lauwers M, Au M, Yuan S, Wen C. COVID-19 in Joint Ageing and Osteoarthritis: Current Status and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 10;23(2):720.
- 32) Leon L, Perez-Sancristobal I, Madrid A, Lopez-Pedraza L, Colomer JI, Lerma S et al. Persistent post-discharge symptoms after COVID-19 in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Rheumatol Adv Pract*. 2022 Feb 17;6(1):rkac008.

- 33) Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41:3038–44.
- 34) Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee S-H, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 18(1):1–15. 2020.
- 35) Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617.
- 36) Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med*. 2021 Jun 30;10(13):2945.
- 37) Mandal S, Barnett J, Brill SE. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID- 19. *Thorax*. 76(4):396–398. 2021.
- 38) Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A et al. Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther*. 2021 Nov 21;15(5):254-260.
- 39) Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Mar 22;27(4):601- 615.
- 40) National Institutes of Health. NIH Launches New Initiative to study “Long COVID”. Published February 23, 2021.
- 41) Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021.
- 42) Oronsky B, Larson C, Hammond T C. A review of persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *ClinRevAllergy Immunol*. 2021 Feb 20:1-9.
- 43) Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jun 30;12:686029.

- 44) Rivera M.C., Mastronardi C., Silva-Aldana C.T., Arcos-Burgos, M., Lidbury B.A. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics* 2019, 9, 91.
- 45) Rogers JP, Chesney E, Oliver D. 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
- 46) Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post COVID-19 fatigue: potential contributing factors. *Brain Sci*. 2020; 10:E1012.
- 47) Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective - a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022 Feb;41(2):337-348.
- 48) Schmitt S.K. Reactive Arthritis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2017. 31, 265–277.
- 49) Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and Classification of Reactive Arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2014. 13, 546–549.
- 50) Shah W Hillman, T. Playford, ED & Hishmeh. Managing the long term effects of Covid-19: summary of NICE, SIGN and RCGP rapid guideline. *BMJ*. vol 372, p. n136. 2021.
- 51) Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., de Souza Rangel F., Santos N.O., Dos Santos Freitas A. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021. 13, 700.
- 52) Simani L, Ramezani M, Darazam IA, Sagharichi M, Aalipour MA, Ghorbani F et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):154-159.
- 53) Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. *BMJ*. 2020 Dec 23;371:m4938.
- 54) Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021 Apr;199(2):113-119.

- 55) Tosato M., Carfi A., Martis I., Pais C., Ciciarello F., Rota E. et al. Prevalence and Predictors of Persistence of COVID-19 Symptoms in Older Adults: A Single-Center Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021. 22, 1840–1844.
- 56) Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, Lisi L, Brusi V, Cavallari C et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*. 2021 Aug;7(3):e001735.
- 57) Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 26;57(5):418.
- 58) Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev*. 2021 Sep;20(9):102883.

