



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale (DPG)

**Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Elaborato finale

***LONG COVID: UNA POSSIBILE EPIDEMIA
RITARDATA DAL PUNTO DI VISTA COGNITIVO***

Long COVID: a possible cognitively delayed epidemic

Relatore:

Prof. Massimo Nucci

Laureanda: Tania Reato

Matricola: 1221196

Anno Accademico: 2021-2022

Sommario

Introduzione	1
CAPITOLO 1: II <i>LONG COVID</i>	3
1.1. Definizione e classificazione	3
1.2. Un'ipotesi sull'eziologia del <i>long COVID</i> : neurotropismo del virus SARS-CoV-2	5
1.3. Definizione di brain fog e parallelismo con la sindrome da stanchezza cronica.....	7
CAPITOLO 2: COME SI MANIFESTA IL <i>LONG COVID</i> A LIVELLO COGNITIVO	9
2.1. Manifestazioni neurologiche, neuropsichiatriche e deficit cognitivi nel <i>long COVID</i>	9
2.2. Le sequele cognitive legate al <i>long COVID</i> sono transitorie?	12
2.3. Ipotesi dell'ipo-metabolismo per spiegare i deficit cognitivi dovuti all'infezione da COVID.....	14
CAPITOLO 3: L'INFLUENZA DEL <i>LONG COVID</i> SULLA QUALITÀ DI VITA E POSSIBILI INTERVENTI RIABILITATIVI PER MIGLIORARE LE CONDIZIONI DI SALUTE DEI <i>LONG HAULERS</i>.....	15
3.1. Qualità di vita nei long haulers	15
3.1.1. Sintomi recidivanti e malessere post-sforzo	17
3.2. Riabilitazione dai sintomi del <i>long COVID</i>	18
3.2.1 L'attività fisica e mentale ben calibrata potrebbe aiutare il recupero dalla stanchezza cronica.....	19
3.2.2 Percorso riabilitativo con approccio biopsicosociale	21
Conclusioni e prospettive future	23
Bibliografia	25

Introduzione

La pandemia causata dal COVID è un evento che passerà alla storia per aver tenuto in stallo la popolazione mondiale per più di due anni. Dopo numerosi periodi di quarantena, l'esperienza della malattia diretta o indiretta ha colpito ognuno di noi e le ripercussioni a livello psicologico dovute alla paura per il contagio, all'isolamento sociale e all'incertezza per il futuro non sono meno gravi dei sintomi organici lasciati dall'infezione. Precedenti epidemie di Coronavirus, quali SARS e MERS, non avevano avuto una diffusione così rapida e preoccupante e neppure esiti tragici quanto quelli dovuti al COVID, che si è dimostrata essere una malattia multiorgano che colpisce in modo elettivo il sistema respiratorio ma che può creare ripercussioni per diversi sistemi del nostro organismo.

Con il passare dei mesi dall'inizio del COVID un'altra epidemia, inizialmente più silenziosa, si è fatta strada come conseguenza dell'infezione acuta dal virus Sars-CoV-2 e si è dimostrata essere più preoccupante e tenace di quanto ci si potesse aspettare. Non essendoci letteratura in merito prima della pandemia, il *long COVID* è un ambito di ricerca molto giovane, tanto che il termine omonimo è emerso in modo spontaneo grazie alle persone che per prime ne hanno sofferto. Esso si configura come un'epidemia ritardata di sintomi che in alcuni casi sono uguali a quelli sperimentati durante l'infezione acuta e in altri sono di nuova insorgenza. Questa sindrome presenta una sintomatologia molto disparata ma di frequente il funzionamento cognitivo risulta compromesso, soprattutto per la presenza della cosiddetta *brain fog*. Per questo ed altri motivi che verranno di seguito meglio approfonditi, questa tesi verterà principalmente nel descrivere il *long COVID* da un punto di vista neurologico e cognitivo.

L'obiettivo iniziale di questo elaborato è dare una classificazione del *long COVID* e più di preciso, di inquadrare questa nuova malattia nella moltitudine di definizioni presenti nonché delinearla dal punto di vista temporale. In questa prima parte sono presenti due brevi approfondimenti: uno inerente alla possibile eziologia del *long COVID* a livello cognitivo, ed un altro che pone un parallelismo

tra questa nuova sindrome e la sindrome da stanchezza cronica, motivato dal fatto che presentano molti punti in comune. Il secondo capitolo è rivolto ad individuare i diversi sintomi del *long COVID* dal punto di vista neurologico e cognitivo in relazione alla gravità della malattia acuta di ciascun paziente; approfondisce inoltre le ipotesi sulla natura transitoria o permanente di questa sindrome ed analizza l'ipotesi di una correlazione tra i deficit cognitivi dei *long haulers* e la presenza di ipometabolismo a livello cerebrale. Il terzo e ultimo capitolo si propone di approfondire la qualità di vita dei pazienti in relazione al loro scadimento cognitivo e al loro malessere generale dato che, ad oggi, esso risulta poco stabile per la presenza di recidive e riacutizzazioni dei sintomi stessi. In ultima battuta questo elaborato dà spazio agli approcci terapeutici che tentano di ristabilire nei *long haulers* una qualità di vita se non uguale quantomeno simile a quella prima del COVID.

CAPITOLO 1: II LONG COVID

1.1. Definizione e classificazione

Con l'obiettivo di fare un po' di chiarezza attorno ai numerosi approcci che cercano di spiegare cosa effettivamente sia il *long COVID*, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato nel 2021 una definizione ufficiale: essa dispone che si parli di "condizione post-COVID" se una persona, "entro tre mesi da un'infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, sviluppa sintomi che persistono per almeno 2 mesi, sintomi che non possono essere spiegati da nessun'altra diagnosi". I sintomi possono persistere dopo la malattia da COVID oppure ripresentarsi dopo un'iniziale recupero, possono essere di nuova insorgenza rispetto alla malattia iniziale oppure persistere dall'inizio dell'infezione (*corrigendum-2021.1-post-covid-19-clinical-case-definition-2021-10-06-corr-2021-10-06-en.pdf*, s.d.). I sintomi più comuni riportati dall'OMS sono: affaticamento, mancanza di respiro, disfunzione cognitiva (*brain fog*), e generalmente hanno un impatto sul funzionamento quotidiano.

La definizione dell'OMS è in linea con proposte precedenti, in particolare con la linea guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (*covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19.pdf51035515742.pdf*, s.d.), che ha definito in modo generico il *long COVID* come una serie di "segni e sintomi sviluppati durante o in seguito ad un'infezione da COVID, che si protraggono per più di quattro settimane ma non possono essere spiegati da diagnosi alternative". A questo riguardo, altri autori (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021) si chiedono se, data questa definizione, non si possa parlare di una vera e propria Sindrome da *long COVID*, vista anche la definizione data dalla *British Medical Association*, che definisce una sindrome come "un insieme di segni e sintomi medici tra loro correlati a una particolare malattia" (*Pagina: The British Medical Association Illustrated... - Google Scholar*, s.d.).

Sempre nell'intento di dare una classificazione integrata di *long COVID*, ci si dovrebbe chiedere quando una persona dovrebbe dirsi realmente affetta da sintomi post-COVID e considerare quindi finita la fase acuta dell'infezione:

secondo i dati a disposizione, in “circa il 15% degli individui” il virus Sars-CoV-2 è rilevabile “fino a 30 giorni” dopo la risoluzione dei sintomi (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021), un periodo quindi molto lungo che potrebbe rendere difficile definire i confini tra COVID acuto e *long COVID*. Allo stesso tempo è stato proposto che proprio questa permanenza prolungata del virus sia uno dei meccanismi che spiegano il protrarsi dei sintomi. Secondo la linea guida NICE già citata (*covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf51035515742.pdf*, s.d.) gli archi temporali che possono definire il *long COVID* sono i seguenti:

- “Infezione COVID-19 acuta: permanenza fino a 4 settimane”
- “Infezione COVID-19 sintomatica prolungata: permanenza per 4-12 settimane”
- “Sindrome post-COVID-19: permanenza per più di 12 settimane”

Stanti così le cose si potrebbe parlare di generico *long COVID* “a partire da 4 settimane”, in una definizione che comprenderebbe i sottogruppi: “infezione sintomatica prolungata” e “sindrome post-COVID”.

Sono denominati *long haulers*, coloro i quali presentano sequele in seguito all’infezione acuta dovuta al COVID. Essi possono riportare una varietà di sintomi, più o meno gravi, che colpiscono diversi sistemi, tra cui:

- sistema neurologico/cognitivo, con sintomi come deterioramento cognitivo, disturbi del sonno, mal di testa, vertigini, delirio, ictus, encefalopatia;
- sistema nervoso autonomo, con sintomi come costrizione toracica, dolore toracico, palpitazioni;
- sistema gastrointestinale, con sintomi come dolore addominale, nausea, diarrea, riduzione dell'appetito, anoressia;
- sistema respiratorio, con sintomi come affanno e tosse;
- sistema muscoloscheletrico con sintomi come dolori articolari e muscolari (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021).

È importante notare che, mentre il “50-70%” dei pazienti ospedalizzati presenta questi sintomi fino a 3 mesi dopo la dimissione ospedaliera, altrettanti pazienti COVID non ospedalizzati sono privi di sintomi un mese dopo il loro inizio (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021). Gli stessi autori propongono quindi che una classificazione dei sintomi completa debba essere condizionata anche dal fatto che un paziente abbia richiesto o meno il ricovero ospedaliero, dato che questo può portare di per sé a complicanze fisiche (ad esempio, barotrauma da ventilatore) e psicologiche (ad esempio, disturbo da stress post-traumatico per aver contratto una malattia potenzialmente fatale). Sorprendentemente però, il *long COVID* sembra colpire pazienti affetti a tutti i livelli di gravità della malattia, spesso coinvolgendo pazienti che hanno sperimentato un COVID acuto di gravità lieve o moderata, che non hanno quindi avuto bisogno di supporto respiratorio, ricovero ospedaliero o terapia intensiva (Yong, 2021). Inoltre, anche se i pazienti più colpiti risultano essere gli anziani, non ne sono esenti altre fasce di età come gli adulti più giovani e i bambini (come evidenziato dalla ricerca di Buonsenso et al., 2021).

Nell’articolo di Boaventura e colleghi (2022) vengono riportati i fattori di rischio associati al *long COVID*, che sembrano essere: debole risposta anticorpale al virus SARS-CoV-2, sesso femminile, presenza di più di cinque sintomi nella prima settimana della malattia, età avanzata e presenza di comorbidità.

1.2. Un’ipotesi sull’eziologia del *long COVID*: neurotropismo del virus SARS-CoV-2

Come discusso in precedenza, i sintomi neurologici come affaticamento, *brain fog*, disturbi del sonno, febbre, ansia e depressione sono aspetti fondamentali del *long COVID* e vanno a delineare una sottocategoria della patologia che colpisce in modo predominante il cervello (Baig, 2020). Molti articoli riportano come ipotesi alla base del mantenimento dei sintomi neurologici e cognitivi il neurotropismo del virus Sars-CoV-2, ossia la tendenza dello stesso a localizzarsi preferenzialmente nel tessuto nervoso.

Stefanou e colleghi (2022), autori di una rassegna narrativa sulle manifestazioni neurologiche del *long COVID*, propongono che l'accesso del virus al sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) sia favorito dalla presenza dell'enzima angiotensina 2 (ACE2). Quest'ultimo è uno degli ormoni coinvolti nei meccanismi di regolazione di pressione sanguigna e si trova localizzato in vari tipi di cellule, tra cui neuroni, astrociti, cellule dei vasi sanguigni cerebrali e cellule muscolari scheletriche (Zubair et al., 2020). L'entrata del virus tramite ACE2 causerebbe quindi una tempesta di citochine (piccole molecole di natura proteica in grado di legarsi a specifici recettori per fornire determinate istruzioni alle cellule) che provocherebbe l'interruzione delle giunzioni strette nella barriera ematoencefalica. La barriera ematoencefalica è normalmente deputata alla protezione del cervello da sostanze e virus potenzialmente pericolosi, e lo fa tramite le giunzioni strette, che saldano tra loro due cellule adiacenti. Interrompendosi queste giunzioni, la barriera ematoencefalica diventa maggiormente permeabile e lascia entrare i leucociti infetti del virus nel SNC. L'entrata di citochine e leucociti nel cervello provoca l'attivazione delle cellule della microglia, che innescano a cascata processi di apoptosi, ossia morte neuronale, e demielinizzazione, cioè perdita della mielina dei filamenti nervosi che è la sostanza che li protegge e che isola lo stimolo nervoso (Stefanou et al., 2022). Si ritiene quindi che le cascate neuroinfiammatorie, metaboliche e i processi di apoptosi indotti dal virus nella fase acuta siano predominanti nella propagazione e persistenza dei sintomi neurologici e neurocognitivi caratterizzanti il *long COVID* (Baig, 2020).

Naturalmente la preoccupazione maggiore dei pazienti affetti dai sintomi cognitivi del *long COVID* è se i sintomi siano irreversibili oppure transitori, in quanto la degenerazione neuronale messa in moto dal virus potrebbe effettivamente portare ad un deterioramento a lungo termine delle funzioni cognitive, con un recupero che sembrerebbe poco probabile. Tuttavia, i sintomi cognitivi e neurologici del COVID sono di base infiammatoria e ci sono quindi probabilità che possano recedere nel tempo (Baig, 2020).

1.3. Definizione di *brain fog* e parallelismo con la sindrome da stanchezza cronica

Tra le molte manifestazioni sintomatiche che caratterizzano questa nuova patologia, una fetta cospicua di *long haulers* riportano di soffrire di una sorta di nebbia del cervello, che impatta la loro memoria e il loro funzionamento quotidiano, impedendo loro di concentrarsi su compiti elementari. È curioso notare che la cosiddetta *brain fog* è anche “il sintomo principale della sindrome da stanchezza cronica” (detta anche encefalomielite mialgica, ME/CFS), definita come una patologia dalla durata superiore ai sei mesi, periodo in cui viene sperimentato affaticamento fisico e cognitivo persistente. In particolare, per porre diagnosi di ME/CFS, la fatica deve essere di nuova insorgenza, non da sforzo, non migliorata con il riposo e debilitante per lo stile di vita di una persona (Ocon, 2013). Grazie agli studi che approfondiscono questa patologia, sappiamo che la *brain fog* è un’esperienza soggettiva (che può quindi variare da individuo a individuo) che si manifesta come conseguenza di un deterioramento del funzionamento cognitivo (Ocon, 2013) ai domini dell’attenzione, dell’elaborazione delle informazioni, della memoria e del tempo di reazione (Cockshell & Mathias, 2010).

Che si parli di ME/CFS o di *long COVID*, la *brain fog* viene qualitativamente descritta come pensiero lento, difficoltà di messa a fuoco, confusione e dimenticanza. Secondo lo studio di Asadi-Pooya e colleghi (2022), la *brain fog* nel *long COVID* viene riportata più frequentemente da donne, in modo particolare da quelle che, in seguito ad infezione da Sars-CoV-2, hanno sperimentato problemi respiratori o sono state ricoverate in terapia intensiva. Allo stesso modo, anche la ME/CFS (e con essa la *brain fog*) viene sovente sperimentata da donne piuttosto che da uomini (Mangano, s.d.).

I già citati autori (Asadi-Pooya et al., 2022) ipotizzano inoltre che alla base di una sintomatologia da *long COVID* più debilitante, comprendente la *brain fog*, siano presenti alterazioni del cervello e del suo metabolismo, in particolare in regioni associate alla cognizione, come la corteccia cingolata. Anche nella ME/CFS i sintomi cognitivi vengono ricollegati ad una diminuzione del flusso

sanguigno cerebrale: questa regolazione alterata viene esacerbata da fattori di stress, come un compito mentale difficile, con conseguente diminuzione della capacità di elaborazione delle informazioni, che viene appunto percepita come *brain fog* (Ocon, 2013).

CAPITOLO 2: COME SI MANIFESTA IL *LONG COVID* A LIVELLO COGNITIVO

2.1. Manifestazioni neurologiche, neuropsichiatriche e deficit cognitivi nel *long COVID*

Nell'arco di tempo trascorso dall'inizio della pandemia sono numerosi gli articoli (Premraj et al., 2022, Hampshire et al., 2021, Graham et al., 2021) che affrontano i sintomi persistenti e le sequele a lungo termine dovute all'infezione da COVID. Tra questi anche alcune metanalisi e revisioni che cercano di fare chiarezza tra i risultati dei diversi studi, che talvolta possono essere anche molto discordanti tra loro.

Nella metanalisi redatta da Premraj e colleghi (2022) vengono selezionati ed analizzati in modo sistematico "19 studi pubblicati tra gennaio 2020 e agosto 2021" con l'obiettivo di determinare la presenza dei sintomi neurologici e neuropsichiatrici riportati a medio (3-6 mesi) e a lungo termine (più di 6 mesi) in diverse tipologie di pazienti: non ospedalizzati, ospedalizzati ma senza accesso alla terapia intensiva ed ospedalizzati con accesso alla terapia intensiva. La grandezza finale del campione è di "circa 11.000 pazienti" di cui la maggior parte di sesso femminile e con "età media di 55 anni". Affaticamento, *brain fog*, disturbi del sonno e della memoria si rivelano i sintomi più comuni a tutte le coorti di pazienti (Premraj et al., 2022). Per quanto riguarda la durata dei sintomi, alcuni come *brain fog*, affaticamento, depressione e ansia, risultano essere addirittura più frequenti quando valutati a lungo termine (dopo i 6 mesi) piuttosto che a breve termine (a 3-6 mesi di distanza dall'infezione acuta, Premraj et al., 2022). Questo dato è di rilevante importanza perché indica che alcune manifestazioni neurologiche e neuropsichiatriche dettate dal *long COVID* aumentano nel tempo invece che recedere, determinando disagio e preoccupazione per molti individui. Mettendo a confronto le diverse tipologie di pazienti COVID emerge che il ricovero in ospedale attutisce la probabilità di sviluppare alcuni sintomi come anosmia, ansia, depressione, affaticamento, mal di testa ed altri "a 3 mesi o più" dopo l'infezione, a fronte però di una maggiore probabilità ad andare in contro a problemi di memoria (Premraj et al., 2022). Le coorti di pazienti entrate in terapia

intensiva invece, riportano “ansia, depressione e affaticamento” in modo molto più significativo rispetto a gruppi di pazienti senza ricovero in terapia intensiva (Premraj et al., 2022). Questi sintomi si possono però anche sovrapporre a quelli della sindrome post-terapia intensiva per cui è possibile che vengano sovrastimati in questa tipologia dei pazienti.

Focalizzandosi sulla prevalenza e tipologia di deficit cognitivi negli individui che si sono ripresi dall’infezione acuta da COVID, uno degli studi su più larga scala è quello realizzato da Hampshire e colleghi (2021): esso analizza i dati ottenuti dalla somministrazione online di test cognitivi che valutano attenzione, memoria di lavoro, capacità di problem solving ed elaborazione emotiva su un “campione di più di 80.000 partecipanti, all’interno del quale circa il 15% ha indicato di essere stato colpito da COVID”. È uno studio rilevante perché si prefigge di indagare i deficit cognitivi oggettivi¹ in seguito ad infezione, non solo nei pazienti che hanno richiesto degenza ospedaliera o intubazione – che hanno quindi più probabilità di andare in contro a scompensi di vario tipo – ma anche nei pazienti che hanno riportato una sintomatologia da COVID lieve. I risultati dei pazienti ospedalizzati più gravi non sorprendono e sono “in linea con dati i riguardanti altre malattie infettive”, in cui deficit cognitivi oggettivi e soggettivi vengono rilevati anche “a 5 anni di *follow-up*” (Hampshire et al., 2021). In questo studio nello specifico, i pazienti ricoverati in terapia intensiva hanno ottenuto un deficit globale ai test cognitivi leggermente più grande del deficit registrato da un sottogruppo di individui (usato come gruppo di controllo) con difficoltà di apprendimento: si tratta di un deficit abbastanza consistente che, se calcolato su una scala di misura dell’intelligenza, corrisponde a “circa 7 punti di quoziente intellettivo” (Hampshire et al., 2021). Al contrario, l’entità dei deficit cognitivi nei casi sintomatici non gravi, in particolare quelli che sono rimasti a casa, è in media di lieve portata ma desta comunque qualche preoccupazione (Hampshire et al., 2021). Un’ipotesi formulata dagli sperimentatori è che questi leggeri deficit possano rappresentare le conseguenze di un “grado di ipossia meno grave”

¹ Per deficit cognitivo oggettivo si intende un deficit in cui c’è una corrispondenza tra percezione di scadimento delle proprie capacità cognitive e deficit cognitivi obiettivi misurabili tramite test neuropsicologici

(Hampshire et al., 2021) quindi una sofferenza cerebrale leggera lieve allo scarso apporto di sangue (e quindi di ossigeno) al cervello. In generale, i deficit cognitivi rilevati da questo studio riguardano più test anche se in misura diversa:

- più significativi, nelle prove che misurano funzioni cognitive come ragionamento, pianificazione spaziale, *problem solving*, rilevamento degli obiettivi (ossia, le funzioni esecutive);
- trascurabili, nei test che riguardano funzioni più semplici come elaborazione emotiva ed estensione della memoria di lavoro (Hampshire et al., 2021).

Questi deficit ai test si traducono, nella quotidianità dei *long haulers*, in *brain fog* e difficoltà di concentrazione.

Ad oggi la maggior parte dei casi che hanno avuto un COVID grave (“circa l’80%” secondo Hampshire e colleghi, 2022), riportano deterioramento cognitivo sul lungo termine. Tuttavia, sappiamo anche che la maggior parte degli individui infetti presentano una sintomatologia lieve o moderata che non richiede particolari cure nell’immediato (Henneghan et al., 2022). Porre un occhio di riguardo verso questa fetta di popolazione si sta dimostrando sempre più importante data la presenza di deficit cognitivi inaspettati e debilitanti dalla durata incerta anche per individui molto giovani. A questo riguardo, Graham e colleghi (2021) hanno analizzato un “campione di 100 pazienti” *long COVID* non ospedalizzati con “un’età media di 43 anni”, trovando che la maggior parte dei partecipanti hanno sperimentato deterioramento cognitivo con *brain fog*, compromissione della memoria di lavoro e dell’attenzione, affaticamento cronico e compromissione delle attività quotidiane “a 6 settimane dalla fine dell’infezione acuta”. Tra i sintomi neurologici più comuni sono stati riportati: ageusia, anosmia, mal di testa; tra i sintomi psicologici: segni di ansia e depressione “in quasi la metà” del campione (Graham et al., 2021).

Un altro studio che si avvale di test cognitivi standardizzati su pazienti da lievi a moderati è quello di Henneghan e colleghi (2022), in cui i ricercatori registrano una frequenza del deterioramento cognitivo oggettivo “nel 40% dei partecipanti”, con quasi la metà di questi che presenta compromissione del funzionamento

esecutivo, in particolare dell'attenzione selettiva misurata tramite il test di Stroop. Sorprendentemente questo studio (Henneghan et al., 2022) rileva che i "giovani adulti sono più vulnerabili ai danni cognitivi del COVID", a fronte però anche di un maggiore stress percepito, che potrebbe di per sé alterare le prestazioni o la sensazione di efficacia ai test. Ansia, sintomi depressivi, disturbi del sonno e affaticamento risultano invece correlati al deterioramento cognitivo soggettivo, ossia alla percezione di scarsa efficacia delle proprie capacità ai test in assenza però di punteggi scadenti alle prove neuropsicologiche (Henneghan et al., 2022). Questo significa che da un punto di vista neuropsicologico le funzioni cognitive sono inalterate ma la sensazione dei pazienti di non essere in grado di completare al meglio le prove correla con un aumento dei sintomi sopra citati.

2.2. Le sequele cognitive legate al *long COVID* sono transitorie?

Analizzare i dati che ci derivano dalle precedenti epidemie di Coronavirus può aiutarci a comprendere la progressione dei sintomi sul lungo periodo. La sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) fanno parte della famiglia dei Coronavirus, un gruppo di patogeni che nell'essere umano ha come risvolto principale un'infezione lieve del tratto respiratorio, ed entrambi possono causare sintomi persistenti in seguito all'infezione acuta (Rogers et al., 2020). Tra gli effetti a lungo termine della SARS si trovano "affaticamento cronico, ME/CFS e danni polmonari", mentre la MERS è più legata allo sviluppo di "insonnia e compromissione della funzione polmonare". Entrambe poi hanno dimostrato di provocare "PTSD, depressione e disturbo d'ansia" (Rogers et al., 2020). I sintomi appena elencati possono permanere anche "per alcuni anni" e, data l'appartenenza alla stessa famiglia di virus, non dovrebbe sorprendere che anche il COVID si stia protraendo oltre i tempi della normale infezione acuta (Rogers et al., 2020).

Non ci sono ancora prove certe per quanto riguarda la durata vera e propria del declino cognitivo dettato dal *long COVID* e non sono molti gli studi che sono riusciti a catturare il livello cognitivo di un campione di popolazione pre- e post-pandemia con test neuropsicologici a misure ripetute: la ricerca longitudinale di

Del Brutto e colleghi (2022) è però riuscita nell'intento. Il campione preso in esame contava di "78 partecipanti", principalmente di mezza età e anziani, che sono stati suddivisi in due gruppi: "gruppo COVID-positivo" ("50 partecipanti") e "gruppo di controllo" ("28 partecipanti"). Il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) – un test neuropsicologico per la valutazione di funzioni esecutive, funzioni di denominazione, funzioni visuospatiali, attenzione, linguaggio e altre – è stato somministrato per ben quattro volte al campione: 2 volte prima della pandemia, poi a 6 e infine a 12 mesi dopo l'infezione. Secondo quanto riportato:

- tra la prima e la seconda somministrazione c'è una naturale diminuzione del punteggio al test dovuto al normale invecchiamento;
- tra la seconda e la terza somministrazione si registra un decadimento cognitivo significativo solo nel "gruppo COVID-positivo";
- tra la terza e la quarta (ed ultima) somministrazione i punteggi del "gruppo COVID-positivo" si invertono e tornano ad allinearsi con quelli del "gruppo di controllo" (Del Brutto et al., 2022).

Questo studio fornisce l'indicazione che la *brain fog* potrebbe dissiparsi con il tempo e avvalorare quindi la tesi che alla base del *long COVID* (in particolare quello che sfocia in sintomi cognitivi) ci siano delle risposte infiammatorie che una volta attenuatesi ripristinano il profilo cognitivo pre-infezione. È anche vero che questo unico studio non può essere generalizzato all'intera popolazione data la dimensione ridotta del campione e la tipologia di pazienti che durante la fase acuta dell'infezione presentavano solo dei sintomi lievi. Altri studi sono quindi di diverso avviso, come quello già citato di Premraj e colleghi (2022) dove i *follow-up* dopo "più di 6 mesi dall'infezione acuta" registravano *brain fog* persistente. Dello stesso parere è anche lo studio longitudinale di Seeßle e colleghi (2022), che al *follow-up* di "5 e 12 mesi" dall'insorgenza dei sintomi registra che "solo il 30% dei pazienti presi in esame (su un campione di 96 soggetti) era completamente privo di sintomi *long COVID*", mentre i restanti ancora riportavano problemi di concentrazione e difficoltà a trovare le parole (oltre che problemi di sonno).

Se ne ricava quindi che la durata dei sintomi cognitivi del *long COVID* è ancora sconosciuta e i dati a disposizione non permettono di fare inferenze sulla natura transitoria o permanente delle disfunzioni cognitive.

2.3. Ipotesi dell'ipo-metabolismo per spiegare i deficit cognitivi dovuti all'infezione da COVID

Un importante strumento diagnostico per visualizzare il danno cerebrale nei *long haulers* con deficit cognitivi è l'*imaging* cerebrale, ossia la mappatura della struttura e della funzione del sistema nervoso tramite diverse tecniche. In alcuni studi si è dimostrato particolarmente efficace l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni con tracciante fluorodesossiglucosio (PET FDG), che permette di valutare il metabolismo del glucosio a livello cerebrale ed è spesso utilizzata nelle diagnosi di demenze e nella valutazione del deterioramento cognitivo lieve.

Nei pazienti che hanno una storia di COVID acuto più grave con deficit cognitivi persistenti, la PET ha permesso di rilevare estese aree e strutture cerebrali ipometaboliche, tra le quali "corteccia olfattiva, amigdala, ippocampo, talamo, ipotalamo" (Guedj et al., 2021). Queste aree entrano in gioco, tra le altre cose, nella percezione degli odori, nella regolazione dell'umore e delle emozioni, nei processi di memoria e apprendimento. Allo stesso modo anche nei soggetti che hanno avuto una sintomatologia solo lieve ma con persistenti affaticamento, *brain fog*, problemi di memoria e del linguaggio confermati da test neuropsicologici si è registrato ipometabolismo, principalmente nella corteccia cingolata (Hugon et al., 2022).

Si può quindi ipotizzare che l'ipometabolismo di queste aree cerebrali correli con i deficit cognitivi persistenti e che possa essere inteso come un indicatore del neurotropismo del virus Sars-CoV-2.

CAPITOLO 3: L'INFLUENZA DEL *LONG COVID* SULLA QUALITÀ DI VITA E POSSIBILI INTERVENTI RIABILITATIVI PER MIGLIORARE LE CONDIZIONI DI SALUTE DEI *LONG HAULERS*

3.1. Qualità di vita nei long haulers

Dato l'ampio spettro dei sintomi cognitivi (e multisistemici) sperimentati da una consistente fetta della popolazione a seguito del COVID acuto, si rende importante indagare come e quanto questi deficit impattano la vita quotidiana delle persone che ne sono affette. Per effettuare queste misurazioni, vari studi (Malik et al., 2022; Miskowiak et al., 2021) si sono affidati alla somministrazione – fisica, online o telefonica – di questionari volti ad approfondire il loro livello di benessere quotidiano globale. Alcuni esempi degli ambiti usati come indice per la qualità di vita sono “la capacità di movimento, la cura personale, la difficoltà nelle attività abituali (come lavoro, scuola, lavori domestici, attività di svago, ecc.), il livello di dolore o fastidio provato, il livello di ansia e depressione, la stima della salute generale soggettiva” (*12-Questionario_EQ-5D-5L.pdf*, s.d.).

Nella metanalisi redatta da Malik e colleghi (2022) sulla qualità della vita correlata alla salute valutata nella totalità dei pazienti con *long COVID* – misurata tramite il questionario EQ-5D-5L – il “58% dei soggetti” riferisce una scarsa qualità della vita in seguito all'infezione, con dolore/disagio e ansia/depressione riportati da quasi la metà di loro, e nello specifico un risultato significativamente più negativo viene raggiunto dai pazienti che hanno subito il ricovero in terapia intensiva durante l'infezione acuta. In generale quindi, i *long haulers* hanno una percezione notevolmente peggiorata della loro qualità di vita a seguito dell'infezione nonché rispetto a soggetti che hanno contratto il COVID senza però riportare sintomi persistenti (Moreno-Pérez et al., 2021).

Lo studio di Miskowiak e colleghi (2021) mira invece ad approfondire l'eventuale relazione tra deficit cognitivi, qualità della vita e funzione lavorativa dei soli pazienti ricoverati in ospedale (senza ricovero in terapia intensiva) durante l'infezione acuta e rileva che:

- il deterioramento cognitivo e la disfunzione esecutiva sono correlati con punteggi più bassi all'interno delle dimensioni "attività abituale" e "ansia e depressione" nell'EQ-5D-5L. Questo significa che i soggetti sono più portati a rispondere di avere da lievi a gravi difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e che si sentono da lievemente a estremamente ansiosi/depressi;
- il deficit alle funzioni esecutive è correlato a un punteggio peggiore nella cura personale (azioni come lavarsi e vestirsi) e ad un maggiore assenteismo lavorativo.

Inoltre, "l'80% dei partecipanti" riporta di soffrire di gravi difficoltà cognitive nella vita quotidiana, dato in linea con il fatto che i deficit cognitivi (che in media si registrano nel "60% dei pazienti ricoverati in ospedale") risultano associati assenteismo lavorativo e qualità della vita più scarsa (Miskowiak et al., 2021). È importante evidenziare che l'associazione osservata tra deterioramento cognitivo, ansia e depressione può essere e spesso si dimostra essere bidirezionale, ovvero: maggiori deficit cognitivi possono portare ad una maggiore ansia e depressione di fronte alla poca efficienza nelle normali attività del quotidiano. Similmente, ansia e depressione possono di per sé compromettere le prestazioni ai test cognitivi (Miskowiak et al., 2021).

Una delle ipotesi a spiegazione della peggiore qualità di vita dei soggetti che hanno una sintomatologia grave con accesso ospedaliero è che il COVID può causare PTSD. I dati della metanalisi (Malik et al., 2022) suggeriscono che circa "il 15-20% dei pazienti sopravvissuti ospedalizzati" riporta questa patologia e, anche se i fattori di rischio che li determinano necessitano di essere approfonditi, tra le possibili cause sembrano esserci:

- l'elevato tasso di mortalità associata al COVID in presenza di altre comorbilità, come "patologie cardiache e immunodepressione";
- le politiche restrittive degli ospedali che durante l'emergenza vietavano l'accesso ai visitatori e rendevano i pazienti ricoverati soggetti a forte paura e stress.

Un'altra ipotesi (Malik et al., 2022) è che i sintomi prolungati del *long COVID* conducano o aggravino l'isolamento sociale che a sua volta influisce in modo negativo sullo stato di salute mentale e sulla qualità di vita determinando tra le altre cose sintomi depressivi e disregolazione del sonno (Hwang et al., 2020).

Tramite un sondaggio online su persone COVID sospette e confermate, “di cui il 90% con sintomi persistenti a più di 3 mesi”, la ricerca di Davis e colleghi (2021) ha voluto indagare l'impatto sulla vita, sul lavoro e sul ritorno alla salute di base. Ciò che hanno trovato è che, su un bacino di “più di 3700 soggetti” che hanno avuto l'infezione acuta a diversi livelli di gravità, la maggiore area di impatto dei sintomi *long COVID* (soprattutto quelli cognitivi come perdita di memoria e *brain fog*) è stata quella lavorativa, con “l'86% dei soggetti” che tornando al lavoro si è sentito da lievemente a gravemente incapace di lavorare. Quasi la metà degli intervistati, quindi, lavorava ad orario ridotto e in alcuni casi non lavorava al momento del sondaggio come conseguenza diretta della propria sintomatologia (Davis et al., 2021). Questi risultati si traducono in congedi per malattia e riduzione dell'orario di lavoro ove possibile e, nelle realtà meno flessibili, in licenziamenti e nell'incapacità di trovare una posizione consona alle proprie risorse fisiche e mentali attuali (Davis et al., 2021). Chiedendo ai soggetti di valutare il loro stato di salute attuale su una “scala da 0 a 100”, i pazienti con *long COVID* hanno riportato un punteggio che supera di poco la media a differenza dei partecipanti senza sintomi residui che riportavano un “punteggio di circa 87/100” (Davis et al., 2021).

3.1.1. Sintomi recidivanti e malessere post-sforzo

Un fattore interessante che viene indagato dallo studio di Davis e colleghi (2021) è quello della recidiva o del peggioramento dei sintomi *long COVID*, che si scoprono avvenire in seguito a trigger specifici quali “attività fisica, sforzo mentale o stress”. Nel campione preso in esame dallo studio, “l'86%” ha riferito di aver subito delle ricadute dei sintomi con conseguente necessità, in alcuni casi, di ridimensionare lo sforzo lavorativo e chiedere un congedo (Davis et al., 2021). Il peggioramento e la ricaduta dei sintomi dopo attività fisica o mentale viene

denominato “malessere post-sforzo” ed è uno dei criteri necessari alla diagnosi di ME/CFS. “Quasi il 90% dei soggetti” ha riferito di aver sperimentato malessere post-sforzo in diversi momenti dopo l’attività e per la maggior parte si prolungava per alcuni giorni, in modo più severo nel caso di attività fisica ma comunque consistente anche nel caso di uno sforzo mentale.

La ME/CFS appare come una diagnosi probabile per i *long haulers* che sperimentano malessere post-sforzo “a più di 6 mesi” (Davis et al., 2021). Nello studio di Davis e colleghi (2021) un totale di “118 partecipanti” aveva già ricevuto la conferma di ME/CFS, sindrome che richiede tra i criteri diagnostici, oltre a malessere post-sforzo, anche “sonno non riposante, incapacità di impegnarsi nelle attività ai livelli pre-malattia e compromissione del profilo cognitivo”. Questi appena citati sono sintomi altamente rappresentati nelle coorti di *long haulers* quindi è facile ipotizzare come molte persone che ad oggi soffrono di *long COVID* possano soffrire anche di quest’altra sindrome debilitante che grava ulteriormente sull’autonomia individuale. Approfondire e caratterizzare i sintomi e i meccanismi del *long COVID* e confrontarlo con la ME/CFS si dimostra sempre più urgente poiché potrebbe aprire la strada verso percorsi di riabilitazione che riavvicinino i pazienti al loro stato di salute e alla loro qualità di vita pre-infezione.

3.2. Riabilitazione dai sintomi del *long COVID*

Grazie agli studi crescenti (Wong & Weitzer, 2021; Twomey et al., 2022; Davis et al., 2021) che sovrappongono *long COVID* e ME/CFS si sta vagliando la possibilità di applicare terapie simili a quelle già testate nella ME/CFS anche ai pazienti con *long COVID*. Tuttavia, essendo due sindromi che presentano anche molte differenze è di primaria importanza che i pazienti che riportano una sintomatologia da *long COVID* vengano presi in carico come tali e non come persone affette (o affette unicamente) da ME/CFS.

3.2.1 L'attività fisica e mentale ben calibrata potrebbe aiutare il recupero dalla stanchezza cronica

Data la scoperta che l'attività fisica e mentale sia fonte di un possibile peggioramento/recidiva dei sintomi nel *long COVID* (alla stregua di ciò che succede nella ME/CFS) e dato che l'inattività totale non è un'opzione praticabile per nessun paziente affetto da una qualsiasi patologia, si dimostra l'urgenza di ricercare dei livelli di attività che non compromettano lo stato di salute generale dei *long haulers* e che al contrario siano della giusta intensità e durata, tali da avere effetti benefici sulla qualità di vita dei pazienti.

Nel Regno Unito è stata pubblicata una guida (*How to Conserve Your Energy*, s.d.) che aiuta i pazienti con *long COVID* a calibrare gli sforzi giornalieri e l'attività fisica secondo il "principio delle 3P (Passo, Piano e Priorità)":

- "Passo": camminare da soli calibrando il ritmo e lo sforzo intervallando le attività giornaliere da "pause anche di 30-40 minuti", in modo tale da non sovraccaricare l'organismo nei giorni successivi;
- "Piano": organizzare le giornate e le settimane secondo un piano prestabilito in modo da distribuire equamente lo sforzo richiesto dalle attività quotidiane nei giusti archi temporali;
- "Priorità": assegnare delle priorità alle attività che si devono e vogliono fare, rinunciare nel momento in cui le attività scelte risultassero eccessivamente dispendiose e farsi aiutare da parenti, amici e terapeuti nel percorso di guarigione.

Molti individui affetti da *long COVID* però ritengono che guide poco individualizzate come quella sopra citata non siano realmente migliorative della loro condizione e non costituiscano un percorso di recupero efficace. Lo studio qualitativo di Humphreys e colleghi (2021) ha previsto la somministrazione di un'intervista telefonica "a 19 partecipanti senza ricovero ospedaliero" con sintomi fisici e cognitivi *long COVID* molto debilitanti e si è proposta di esplorare la loro condizione ponendo particolare attenzione al ruolo dell'attività fisica. Dai risultati emerge che i partecipanti non si sono sentiti supportati adeguatamente dai loro medici, che non riuscivano a fornire indicazioni precise per quanto riguardava il

giusto livello di attività giornaliera da mettere in atto, e si sono così dovuti informare in modo autonomo online e decidere di praticare o meno attività e a che livello di intensità e progressione, con il risultato che alcuni di loro hanno limitato al minimo gli sforzi nella vita di tutti i giorni per paura di ripercussioni sulla loro salute fisica e psicologica. Il materiale trovato online si è rivelato utile per la maggior parte degli individui (Humphreys et al., 2021) – soprattutto quello inerente alla riabilitazione di casi ME/CFS – e tuttavia mancava di specificità relativa alla sindrome da *long COVID*. Le persone si sono quindi dovute adeguare a sperimentare in prima persona – tramite prove ed errori – un livello di attività quotidiana e attività fisica che le facesse sentire al sicuro e in via di ripresa, non sempre ottenendo però gli effetti sperati. I partecipanti (Humphreys et al., 2021) hanno oltretutto riportato che la debilitazione fisica aveva grande impatto sul loro umore e il loro stato emotivo, caratterizzato ora da bassa autostima, frustrazione e senso di colpa per non riuscire a fare le cose che facevano prima del COVID. Descrivono inoltre lo stress e l'ansia anticipatoria del malessere post-sforzo come due fattori esacerbanti il peggioramento della loro salute fisica: come un serpente che si morde la coda, la debilitazione organica comporta uno stato psicologico negativo che si ripercuote in modo altrettanto negativo sulla salute fisica e sulla percezione di efficacia e utilità personali. I partecipanti a questo studio (Humphreys et al., 2021) riferiscono quindi di essersi dovuti adattare ad una vita che non era propriamente la loro, una sorta di “vita alterata dal COVID” dall'esito incerto, e proprio questa incertezza viene vissuto in modo diverso da giovani e anziani. Per i primi, la vita con il *long COVID* si dimostra noiosa e non accettabile sul lungo periodo e queste convinzioni li spingono ad osare di più in un'ottica riabilitativa; per i secondi la condizione che stanno sperimentando fa ormai parte della loro vita e lo vivono con un senso di accettazione piuttosto che di rassegnazione. Infine, per tutti gli individui con questa sindrome si è dimostrato e si dimostra fondamentale giorno dopo giorno, il supporto sociale da parte di familiari e amici soprattutto nei momenti di recidiva e riacutizzazione dei sintomi, quando anche le attività quotidiane si dimostrano essere estremamente faticose.

3.2.2 Percorso riabilitativo con approccio biopsicosociale

Uno studio pubblicato di recente (Harenwall et al., 2021) ha creato un percorso chiamato “*Recupero da COVID*”, un “training dall’approccio biopsicosociale” comprensivo di 7 settimane, guidato da un team interdisciplinare comprendente diverse figure tra cui “psicologo clinico, fisioterapista, terapeuta occupazionale, dietista e logopedista”. Ogni settimana sono stati proposti e dimostrati vari esercizi incentrati sull’ottimizzazione del sonno, sulla dieta, sulla gestione delle attività, sul risparmio energetico, sulla gestione dello stress e sull’ottimizzazione della respirazione. I partecipanti sono stati quindi incoraggiati ad assimilarli ed esercitarsi durante la loro routine quotidiana, utilizzando tecniche della terapia cognitivo-comportamentale come rilassamento, respirazione e attivazione del sistema nervoso parasimpatico. La programmazione all’interno delle settimane si presentava come segue:

- prima settimana: è stata fornita una panoramica con le più aggiornate informazioni riguardanti la sindrome da *long COVID* e la sintomatologia comune con ME/CFS e sono stati insegnati esercizi di respirazione;
- seconda settimana: si è incentrata sui disturbi del sonno e su come migliorarlo al fine di evitare, ad esempio, insonnia/ipersonnia, che si dimostrano peggiorativi della stanchezza al risveglio;
- terza settimana: ha approfondito tematiche quali dieta e voce, con un’attenzione particolare ai soggetti che soffrivano di anosmia, ageusia e problemi di deglutizione;
- quarta settimana: verte sulla gestione delle attività quotidiane, dato che i *long haulers*, alla stregua di individui con ME/CFS, possono avere miglioramenti se presenti capacità di gestione del dispendio energetico giornaliero. Questo al fine di evitare attività triggeranti o peggiorative della loro fatica e al contempo con l’obiettivo di mantenere uno stile di vita attivo;
- quinta settimana: strettamente legata alla quarta, verteva ulteriormente sull’attività fisica e la gestione delle risorse personali;
- sesta settimana: ha approfondito la gestione dello stress, che può rivelarsi utile nel miglioramento dei sintomi cognitivi e dell’affaticamento;

- settimana settimana: si è posta una riflessione sul futuro e sulla gestione dei sintomi che potrebbero riacutizzarsi sotto forma di inaspettate recidive, che però grazie al training possono essere meglio comprese ed affrontate.

Alla fine del training ai “149 partecipanti” è stato somministrato il questionario EQ-5D-5L e i risultati dello studio (Harenwall et al., 2021) riportano in più della metà di loro un miglioramento significativo nella qualità della vita, anche se “solo il 3%” risulta ristabilitosi completamente. Il “*Recupero da COVID*” ha quindi dimostrato che una conoscenza olistica della propria condizione e la messa in atto di strategie e competenze mirate volte ad attenuare il proprio disagio sono, se non risolutive della sindrome, quantomeno utili per tentare di reagire ad una patologia che la ricerca ad oggi non ha ancora del tutto compreso. La quasi totalità dei partecipanti infatti riporta di sentirsi più informato sui propri sintomi e tutti ritengono che gli esercizi del training siano utili e che raccomandano il corso ad altri (Harenwall et al., 2021). Dati questi risultati appare evidente come sia auspicabile un approccio terapeutico alla gestione dei sintomi del *long COVID* ben calibrato, nonché seguito da figure professionali adeguatamente preparate nell’ambito ME/CFS post-virale (come neurologo, psicologo clinico, fisioterapista, terapeuta occupazionale) che possano fornire sostegno ed indicazioni ottimali.

Conclusioni e prospettive future

Quanto possiamo ricavare dalle ricerche sinora condotte è che il *long COVID* – alla stregua del COVID acuto – è una sindrome multiorgano, che in una delle sue varie manifestazioni può colpire il SNC e causare deficit di concentrazione, affaticamento cronico e *brain fog*, nonché deficit di memoria, deficit alle funzioni esecutive e disregolazione del sonno. La prevalenza di certi sintomi rispetto ad altri e la gravità con cui si manifestano sembra correlata alla gravità del COVID acuto. Infatti, sono state trovate differenze nella sintomatologia e nello scadimento cognitivo in relazione alle diverse tipologie di *long haulers* (ricoverati in terapia intensiva, ricoverati senza terapia intensiva e non ricoverati), nonché in relazione alla loro età e al sesso. La durata dei sintomi prolungati è ad oggi perlopiù sconosciuta e non si è ancora giunto ad una conclusione univoca sulla natura permanente o transitoria di questa sindrome.

Lo scadimento cognitivo, e più in generale multisistemico, dettato dal *long COVID* si traduce in una qualità di vita compromessa per le persone che ne sono affette. In modo particolare, l'ambito lavorativo sembra essere di difficile gestione a causa della stanchezza cronica e della *brain fog*. Non sono inoltre da sottovalutare le recidive e le riacutizzazioni dei sintomi, che si manifestano in presenza di un eccessivo sforzo fisico e mentale, e che pongono non pochi problemi in un'ottica riabilitativa.

Per concludere, il *long COVID* ad oggi risulta tutt'altro che compreso, e continua ad essere studiato ed approfondito nei suoi meccanismi di mantenimento, nella sua sintomatologia e in un'ottica riabilitativa. Gli studi osservazionali pubblicati e citati in questo elaborato non sono esenti da limitazioni, per citarne alcune:

- la dimensione dei campioni: in alcuni casi molto piccoli;
- la tipologia dei campioni: talvolta non equilibrato per sesso, età ed etnia;
- la mancanza, talvolta, di informazioni su stato neurologico, cognitivo e qualità della vita pre-COVID che impedisce la valutazione dell'entità del deterioramento rilevato.

Per queste ed altre limitazioni è difficile fare un confronto tra studi diversi anche nel momento in cui ricercano la stessa cosa. Disponiamo ad oggi di dati perlopiù approssimativi sul *long COVID* ma in continua e rapida evoluzione.

La ricerca futura dovrebbe quindi concentrarsi nell'approfondire l'eziologia del *long COVID* e i suoi meccanismi di mantenimento, con particolare attenzione alla *brain fog* e agli altri sintomi cognitivi che si dimostrano essere tra i sintomi prevalenti all'interno delle coorti di *long haulers*. Gli studi longitudinali si riveleranno sicuramente fondamentali e permetteranno di approfondire l'ipotesi di permanenza o remissione della sindrome. In ambito clinico si dimostra urgente predisporre gruppi multidisciplinari in grado di informare (e formare) i pazienti affetti da *long COVID* ed inserirli in percorsi riabilitativi specifici ed individualizzati per questa sindrome. Sul piano sociale è auspicabile che i *long haulers* possano ricevere assistenza da familiari ed amici, e in ambito lavorativo che possano usufruire di riduzioni dell'orario di lavoro e, all'occorrenza, di periodi di riposo.

Bibliografia

Articoli:

- Asadi-Pooya, A. A., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M., Rostamihosseinkhani, M., Nemati, H., Barzegar, Z., Kabiri, M., Zeraatpisheh, Z., Farjoud-Kouhanjani, M., Jafari, A., Sasannia, S., Ashrafi, S., Nazeri, M., Nasiri, S., & Shahisavandi, M. (2022). Long COVID syndrome-associated brain fog. *Journal of Medical Virology*, *94*(3), 979–984. <https://doi.org/10.1002/jmv.27404>
- Baig, A. M. (2020). Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(24), 4017–4020. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00725>
- Boaventura, P., Macedo, S., Ribeiro, F., Jaconiano, S., & Soares, P. (2022). Post-COVID-19 Condition: Where Are We Now? *Life*, *12*(4), 517. <https://doi.org/10.3390/life12040517>
- Buonsenso, D., Munblit, D., De Rose, C., Sinatti, D., Ricchiuto, A., Carfi, A., & Valentini, P. (2021). Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *110*(7), 2208–2211. <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
- Cockshell, S. J., & Mathias, J. L. (2010). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *40*(8), 1253–1267. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992054>
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, *38*, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- Del Brutto, O. H., Rumbea, D. A., Recalde, B. Y., & Mera, R. M. (2022). Cognitive sequelae of long COVID may not be permanent: A prospective study. *European Journal of Neurology*, *29*(4), 1218–1221. <https://doi.org/10.1111/ene.15215>

- Fernández-de-las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., & Florencio, L. L. (2021). Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(5), 2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
- 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., Batra, A., Liotta, E. M., & Korolnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers». *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *8*(5), 1073–1085. <https://doi.org/10.1002/acn3.51350>
- Guedj, E., Champion, J. Y., Dudouet, P., Kaphan, E., Bregeon, F., Tissot-Dupont, H., Guis, S., Barthelemy, F., Habert, P., Ceccaldi, M., Million, M., Raoult, D., Cammilleri, S., & Eldin, C. (2021). 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *48*(9), 2823–2833. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>
- Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A. E., Grant, J. E., Patrick, F., Mazibuko, N., Williams, S. C., Barnby, J. M., Hellyer, P., & Mehta, M. A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*, *39*, 101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
- Harenwall, S., Heywood-Everett, S., Henderson, R., Godsell, S., Jordan, S., Moore, A., Philpot, U., Shepherd, K., Smith, J., & Bland, A. R. (2021). Post-Covid-19 Syndrome: Improvements in Health-Related Quality of Life Following Psychology-Led Interdisciplinary Virtual Rehabilitation. *Journal of Primary Care & Community Health*, *12*, 21501319211067670. <https://doi.org/10.1177/21501319211067674>
- Henneghan, A. M., Lewis, K. A., Gill, E., & Kesler, S. R. (2022). Cognitive Impairment in Non-critical, Mild-to-Moderate COVID-19 Survivors. *Frontiers in Psychology*, *13*, 770459. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.770459>

- Hugon, J., Msika, E.-F., Queneau, M., Farid, K., & Paquet, C. (2022). Long COVID: Cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *Journal of Neurology*, 269(1), 44–46. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>
- Humphreys, H., Kilby, L., Kudiersky, N., & Copeland, R. (2021). Long COVID and the role of physical activity: A qualitative study. *BMJ Open*, 11(3), e047632. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047632>
- Hwang, T.-J., Rabheru, K., Peisah, C., Reichman, W., & Ikeda, M. (2020). Loneliness and social isolation during the COVID-19 pandemic. *International Psychogeriatrics*, 32(10), 1217–1220. <https://doi.org/10.1017/S1041610220000988>
- Malik, P., Patel, K., Pinto, C., Jaiswal, R., Tirupathi, R., Pillai, S., & Patel, U. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 94(1), 253–262. <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>
- Miskowiak, K., Johnsen, S., Sattler, S., Nielsen, S., Kunalan, K., Rungby, J., Lapperre, T., & Porsberg, C. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>
- Moreno-Pérez, O., Merino, E., Leon-Ramirez, J.-M., Andres, M., Ramos, J. M., Arenas-Jiménez, J., Asensio, S., Sanchez, R., Ruiz-Torregrosa, P., Galan, I., Scholz, A., Amo, A., González-delaAleja, P., Boix, V., Gil, J., & COVID19-ALC research group. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *The Journal of Infection*, 82(3), 378–383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
- Ocon, A. J. (2013). Caught in the thickness of brain fog: Exploring the cognitive symptoms of Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Physiology*, 4, 63. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00063>
- Premraj, L., Kannapadi, N. V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., Suen, J., Robba, C., Fraser, J., & Cho, S.-M. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19

- syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The 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)
- Seeßle, J., Waterboer, T., Hippchen, T., Simon, J., Kirchner, M., Lim, A., Müller, B., & Merle, U. (2022). Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 74(7), 1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
- Stefanou, M.-I., Palaiodimou, L., Bakola, E., Smyrnis, N., Papadopoulou, M., Paraskevas, G. P., Rizos, E., Boutati, E., Grigoriadis, N., Krogias, C., Giannopoulos, S., Tsiodras, S., Gaga, M., & Tsivgoulis, G. (2022). Neurological manifestations of long-COVID syndrome: A narrative review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 13, 20406223221076890. <https://doi.org/10.1177/20406223221076890>
- Twomey, R., DeMars, J., Franklin, K., Culos-Reed, S. N., Weatherald, J., & Wrightson, J. G. (2022). Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Physical Therapy*, 102(4), pzac005. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzac005>
- 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, Lithuania)*, 57(5), 418. <https://doi.org/10.3390/medicina57050418>
- Wright, J., Astill, S. L., & Sivan, M. (2022). The Relationship between Physical Activity and Long COVID: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(9), 5093.

<https://doi.org/10.3390/ijerph19095093>

Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases (London, England)*, 53(10), 737–754.
<https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurology*, 77(8), 1018–1027.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

Siti web:

Mangano, S. (s.d.). *Sindrome da stanchezza cronica, uno studio italiano valuta possibili alterazioni del microbiota*. Osservatorio Malattie Rare. Recuperato 27 luglio 2022, da <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/stanchezza-cronica-sindrome-da/17512-sindrome-da-stanchezza-cronica-uno-studio-italiano-valuta-possibili-alterazioni-del-microbiota>

Pagina: The British Medical Association Illustrated... - Google Scholar. (s.d.). Recuperato 27 luglio 2022, da https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The+British+Medical+Association+Illustrated+Medical+Dictionary&author=Page,+M.&publication_year=2018