

Long COVID: aspetti nosografici ed epidemiologia clinica

Maurizio G. Abrignani¹, Alessandro Maloberti², Pier Luigi Temporelli³, Giulio Binaghi⁴, Arturo Cesaro^{5,6}, Francesco Ciccirillo⁷, Fabrizio Oliva⁸, Domenico Gabrielli⁹, Carmine Riccio¹⁰, Michele Massimo Gulizia^{11,12}, Furio Colivicchi¹³, a nome dell'Area Cronicità Cardiologica ANMCO

¹U.O. Cardiologia, P.O. S. Antonio Abate, Asp Trapani

²Cardiologia 4, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

³Divisione Cardiologia Riabilitativa, ICS Maugeri, IRCCS Gattico-Veruno (NO)

⁴S.C. Cardiologia, ARNAS G. Brotzu, Cagliari

⁵Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

⁶Divisione Cardiologia, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

⁷U.O.C. Cardiologia, P.O. V. Fazzi, Lecce

⁸Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianti, Dipartimento Cardioracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁹U.O.C. Cardiologia-UTIC, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

¹⁰U.O.S.D. Follow-Up del Paziente Post-Acuto, Dipartimento Cardio-Vascolare, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

¹¹U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, ARNAS "Garibaldi", Catania

¹²Fondazione per il Tuo cuore-Heart Care Foundation, Firenze

¹³U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, P.O. San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

Recent evidence shows that a range of persistent or new symptoms can manifest after 4-12 weeks in a subset of patients who have recovered from acute SARS-CoV-2 infection, and this condition has been coined long COVID by COVID-19 survivors among social support groups. Long COVID can affect the whole spectrum of people with COVID-19, from those with very mild acute disease to the most severe forms. Like the acute form, long COVID has multisystemic aspects. Patients can manifest with a very heterogeneous multitude of symptoms, including fatigue, post-exertional malaise, dyspnea, cognitive impairment, sleep disturbances, anxiety and depression, muscle pain, brain fog, anosmia/dysgeusia, headache, and limitation of functional capacity, which impact their quality of life. Because of the extreme clinical heterogeneity, and also due to the lack of a shared, specific definition, it is very difficult to know the real prevalence and incidence of this condition. Risk factors for developing long COVID would be female sex, initial severity, and comorbidities. Globally, with the re-emergence of new waves, the population of people infected with SARS-CoV-2 continues to expand rapidly, necessitating a more thorough understanding of potential sequelae of COVID-19. This review summarizes up to date definitions and epidemiological aspects of long COVID.

Key words. COVID-19; Epidemiology; Long COVID; Nosography; Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection.

G Ital Cardiol 2022;23(9):651-662

La pandemia da sindrome respiratoria acuta severa coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e la malattia ad esso associata (COVID-19) sono state, senza dubbio, una delle più grandi tragedie degli ultimi decenni per la salute, l'assistenza sanitaria e l'economia, con oltre 6 milioni di decessi. In tutto il mondo i sopravvissuti al COVID-19 ora superano il mezzo miliardo di persone¹. Dal 2020, un numero sempre maggiore di casi clinici, casistiche e studi osservazionali hanno riportato la presenza

a lungo termine, dopo infezione da SARS-CoV-2, di un variegato corteo sintomatologico per cui non esiste ancora una definizione universalmente accettata, il cui impatto a lungo termine sulla salute cardiovascolare e sulla mortalità sta emergendo come una delle principali criticità a livello globale. Un fenomeno simile, denominato parkinsonismo post-encefalitico, sembra aver seguito la pandemia influenzale di Spagnola del 1918/19. In questa rassegna discuteremo le definizioni e l'epidemiologia del long COVID (LC), con particolare riferimento all'apparato cardiovascolare.

NOSOGRAFIA

Il termine "long-COVID" sarà quello che utilizzeremo in omaggio alle tante vittime della pandemia, in quanto è stato

© 2022 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 28.06.2022; accettato 04.07.2022.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio G. Abrignani Via F. Crispi, 6, 91025 Marsala (TP)
e-mail: maur.abri60@gmail.com

originariamente coniato proprio da un paziente² nella primavera 2020 e poi si è diffuso sui social ancor prima di essere accettato dalla comunità scientifica, per cui è stato denominato “la prima malattia creata attraverso i contatti dei pazienti su Twitter”³.

Dal settembre 2020 questa condizione è elencata nella International Classification of Diseases, versione 10 (ICD-10) come condizione post-COVID-19⁴.

Nel Regno Unito, nel dicembre 2020, le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence⁵ hanno definito il LC come persistenza della sintomatologia, non spiegata da una diagnosi alternativa, oltre le 4 settimane di infezione da SARS-CoV-2 e per almeno 1 settimana. Sono stati quindi inclusi nel Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms i seguenti termini: COVID-19 acuto (segni e sintomi <4 settimane); fase sintomatica continua (4-12 settimane dall'esordio) e sindrome post-COVID-19 (>12 settimane dall'esordio). L'Office for National Statistics⁶ richiede inoltre la presenza di limitazioni funzionali.

Negli Stati Uniti, il Center for Disease Control and Prevention⁷ ha definito le “condizioni post-COVID” come una vasta gamma di sintomi, presenti 4 o più settimane dopo la prima infezione, che includono il LC (sintomi che durano settimane o mesi) e la sindrome persistente post-COVID.

Successivamente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha coinvolto un panel internazionale di 265 pazienti, clinici e ricercatori in un processo Delphi, allo scopo di sviluppare una definizione condivisa per la condizione post-COVID-19^{4,8}: persistenza dei sintomi di solito oltre i 3 mesi di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, della durata di almeno 2 mesi e non spiegata da diagnosi alternativa.

Nalbandian et al.⁹ hanno definito la “sindrome post-acuta da COVID-19” (presenza di sintomi subacuti o persistenti fino a 12 settimane dall'episodio iniziale) e la “sindrome cronica post-COVID” (sintomi presenti oltre le 12 settimane).

Altri termini usati per descrivere il LC includono sequele post-acute da COVID-19 (*post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*, PASC)^{10,11}, COVID a lungo tragitto (*long haul*)¹² e “COVID-19 cronico” (quando la sintomatologia supera le 12 settimane)¹³. Mahmud et al.¹⁴ hanno definito il LC come la persistenza dei sintomi oltre le 2 settimane (cioè il tempo impiegato per la clearance virale).

Tra tutti questi, uno dei termini attualmente più impiegati è PASC, condizione definita da una gamma di sintomi che emergono o persistono dopo il recupero da COVID-19, di solito della durata di 4-12 settimane e oltre^{10,11}. Di recente, l'ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults ha proposto di dividere i pazienti con PASC in due gruppi: quelli con malattie cardiovascolari oggettivamente distinguibili (PASC-malattia cardiovascolare, PASC-CVD) e quelli con risultati dei test normali o incapaci di spiegare completamente i sintomi riportati (PASC-sindrome cardiovascolare, PASC-CVS)¹¹. La PASC-CVD include, in particolare, miocardite e altre forme di coinvolgimento miocardico, pericardite, ischemia miocardica nuova o in peggioramento a causa di malattia coronarica ostruttiva, disfunzione microvascolare, cardiomiopatia non ischemica con coinvolgimento dei ventricoli sinistro e/o destro, tromboembolia venosa e arteriosa, sequele cardiovascolari della malattia polmonare (es. fibrosi polmonare, ipertensione polmonare), ictus cerebrali e aritmie (es. fibrillazione atriale, battiti ventricolari prematuri, tachicardia ventricolare)¹⁵⁻²⁵.

L'eterogeneità delle definizioni risente della natura variegata del LC, che riflette quanto osservato in acuto¹⁰. In primo luogo, vi possono essere diversità dal punto di vista temporale nell'epoca di insorgenza e nella durata dei sintomi (4-12 settimane, 12-settimane-1 anno, >1 anno)^{9,10,17,26-31}. Il limite delle 4 settimane, presente in molte definizioni, deriva dal fatto che nella maggior parte dei casi la replicazione del SARS-CoV-2 cessa dopo 4 settimane dall'infezione iniziale²⁷. Vi sono tuttavia varie segnalazioni in letteratura circa la durata della persistenza virale, la più lunga di 110 giorni²⁸; è incerto se queste forme possano ricadere nel LC. Anche alla risoluzione dell'infezione, peraltro, l'organismo può ancora ospitare RNA virale in vari tessuti²⁹. Fernández-de-las-Peñas et al.³² hanno definito 4 stadi in relazione al periodo di comparsa dei sintomi: 1) sintomi potenzialmente correlati all'infezione (fino a 4-5 settimane dall'esordio); 2) sintomi acuti post-COVID (da 5 a 12 settimane dall'esordio); 3) sintomi protratti post-COVID (da 12 a 24 settimane); 4) sintomi persistenti post-COVID (che durano più di 24 settimane). Studi a lungo termine indicano una progressiva riduzione del numero dei sintomi post-COVID nei 2 anni successivi all'infezione³³⁻³⁶. Tuttavia, in oltre il 91% dei casi il tempo di guarigione supera le 35 settimane³⁷ e, nella coorte francese ComPaRe LC, tra i sintomatici a 2 mesi l'85% riportava ancora sintomi a 1 anno³⁸.

I sintomi possono poi essere fluttuanti nel tempo³⁰, cioè possono essere persistenti o apparire dopo un periodo asintomatico (*symptom lag*) settimane o mesi dopo l'infezione iniziale^{23,31}. Un secondo modello proposto da Fernández-de-las-Peñas et al.³³ è basato proprio sulla natura intermittente dei sintomi post-COVID, definiti come esacerbati (quando un paziente ne soffre già prima dell'infezione), ad esordio ritardato (nuovi sintomi non sperimentati durante la fase acuta che compaiono dopo un periodo di latenza) o persistenti (sperimentati in fase acuta e che persistono senza interruzione).

Vi possono poi essere sintomi persistenti e debilitanti sia nei pazienti con malattia grave sia in pazienti con sintomi lievi o addirittura asintomatici in fase acuta, fino ad un terzo dei casi^{7,21}. I dettagli relativi alla malattia acuta di un paziente possono comunque aiutare a collocare i sintomi persistenti nel giusto contesto e identificare diagnosi alternative. Ad esempio, quelli con lesioni polmonari estese, necessità di ventilazione meccanica e/o gravi complicanze cardiovascolari possono sperimentare sequele prolungate legate all'insulto iniziale. Persistenza e/o marcato peggioramento dei sintomi durante il primo periodo post-acute possono suggerire anche uno stato iperinflammatorio (sindrome infiammatoria multisistemica)³⁹. Un team di ricercatori del National Institute for Health Research ha suggerito che il LC possa non essere una singola condizione ma possa essere suddiviso in sindrome post-terapia intensiva, sindrome da astenia post-virale e sindrome da COVID a lungo termine⁴⁰. Yong e Liu⁴¹ hanno proposto l'esistenza di ben sei sottotipi; sequele multiorgano non severe, sequele fibrotiche polmonari, encefalomielite mialgica o sindrome da fatica cronica (*myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*, ME/CFS), sindrome da tachicardia ortostatica posturale (*postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS), sindrome post-terapia intensiva (*post-intensive care syndrome*, PICS) e sequele mediche o cliniche. La PICS include problemi di salute fisica, cognitiva e mentale, specie estrema debolezza e disturbo da stress post-traumatico (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) che possono essere correlati a malattie critiche diverse da infezione da SARS-CoV-2²⁷. Nello studio

ANCOHVID (Andalusian Cohort of Hospitalised patients for COVID-19), condotto su 453 pazienti ospedalizzati per COVID-19 e 453 per altri motivi, l'incidenza di sintomi a 1 anno dalla dimissione è stata sovrapponibile nei due gruppi (36.1% vs 35.3%)⁴²; nei pazienti COVID, tuttavia, si è osservata una incidenza maggiore di disturbi faringei, confusione mentale o turbe mnesiche ed ansia. Dispnea, astenia, dolore toracico, cefalea, disturbi addominali e cognitivi, mialgia, ansia e depressione sono inoltre più frequenti rispetto ai pazienti dopo influenza⁴³.

Nelle definizioni di questa sindrome è indispensabile la presenza di sintomatologia, ma questa non viene ben specificata ed è variabile in modo significativo, cosa che riflette anche quanto osservato in acuto. I gruppi di difesa dei pazienti⁹ (ad es. long COVID SOS, COVID Advocacy Exchange, the National Patient Advocate Foundation COVID Care Resource Center, long-haul COVID fighters, Body Politic, Long COVID Support Group) hanno migliorato le nostre conoscenze sulla natura multiforme, sfaccettata di questa malattia, caratterizzata da una vasta costellazione di sintomi, che abbracciano più organi o sistemi, specie quelli cardiovascolare, respiratorio, renale e neuropsichico^{7,16-20,23,27,37,43-52} che ne fanno una condizione multisistemica, come illustrato nella Figura 1. In revisioni sistematiche su studi di vario tipo, tra cui survey online distribuite attraverso gruppi di supporto e social media (Twitter, Facebook, Reddit), sono stati identificati fino a 203 sintomi, con una notevole eterogeneità nella loro prevalenza^{37,43}.

Uno dei sintomi più comuni nelle varie fasi è l'astenia, intensa sensazione di esaurimento, perdita di energie, debolezza e intolleranza all'esercizio, ma non necessariamente indotta da uno stress fisico e mentale e che non migliora con il riposo, descritta dal 9.7% all'82.9% dei casi^{4,7,15,16,21,22,27,32,33,37,53-79}. L'astenia è comune dopo altre malattie virali, come la mono-

nucleosi⁶³. È stata riportata una riduzione a 3 mesi rispetto al periodo pre-infezione (60 [15–120] min vs 120 [60–240] min/settimana; $p < 0.05$) del tempo di cammino, aumentato a 6 mesi (90 [30–150] min; $p < 0.05$), sia pure restando inferiore al basale⁸⁰. Il LC è stato proposto come una forma di ME/CFS^{81,82}. Ci sono marcate somiglianze tra le due sindromi, che hanno legami con alterazioni psicologiche, immunitarie e neurostrutturali/metaboliche, ma anche sottili ma importanti differenze. La ME/CFS è definita da una triade di sintomi: 1) compromissione sostanziale della capacità di sforzo fisico o mentale anche minore a casa o al lavoro, di durata superiore ai 6 mesi, accompagnata da profonda stanchezza, ad esordio nuovo o definito (ma non permanente), non sensibilmente alleviata dal riposo; 2) malessere post-esercizio (*post-exertional malaise*, PEM); e 3) sonno non ristoratore; i pazienti devono anche avere intolleranza ortostatica o deterioramento cognitivo⁸². I sintomi dovrebbero durare un minimo di 6 mesi e verificarsi almeno il 50% delle volte in cui si effettua uno sforzo. Usando i questionari Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue Scale e DePaul Symptom Questionnaire–Post-Exertional Malaise, un'esacerbazione dei sintomi dopo sforzo era frequente e il 58.7% raggiungeva i punteggi di PEM osservati nella ME/CFS⁸³. Le attuali definizioni di LC non richiedono tuttavia la presenza di PEM. La prevalenza di ME/CFS dopo ricovero per COVID-19, valutata con un questionario, è risultata simile alla popolazione generale⁸⁴.

Altri sintomi comuni includono disturbi neurologici (nebbia cerebrale, disfunzione cognitiva, di memoria, attenzione e concentrazione (9.1-55.2%)^{16,58,60,65,68,70,78,85}, cefalea (12.8-44%)^{16,61,66,72}, disturbi del sonno (12-60.3%)^{57,70,77,85-87}, disfunzioni di gusto e odorato (12.4-74%)^{37,57,59,62,65,68,73,77,86-88}, disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) (18-32.8%)^{54,61}, sintomi psichiatrici (ansia, depressione, PTSD)

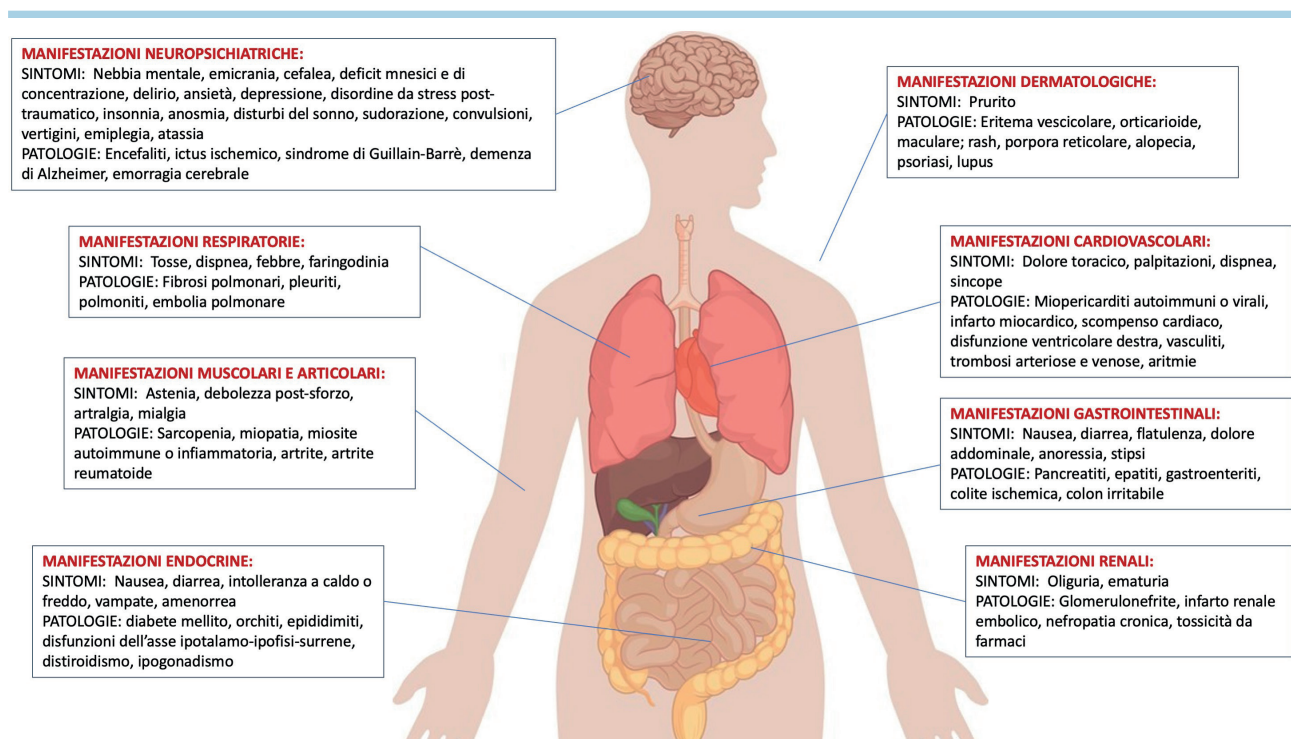


Figura 1. Principali sintomi del long COVID.

(12.2-42.8%)^{37,56,66,78,85,86}, alopecia (18.4%)⁸⁷, mialgie e dolori articolari (8-55%)^{53,57,59,66,71,78,85,86,89}, eruzioni cutanee, febricola e disfunzione erettile. La maggior parte dei pazienti (81.9%) riportano più di tre sintomi⁶².

Alcuni dei sintomi comportamentali del LC (astenia, apatia, disturbi dell'umore) possono essere indistinguibili dai sintomi psicologici di depressione e ansia che possono riflettere una risposta di adattamento ai traumi e alle ristrettezze sociali del periodo pandemico. Molti sintomi sono aspecifici, ed alcuni, come l'incapacità a sbadigliare o labbra screpolate, sono biologicamente poco plausibili³¹. Nella coorte francese CONSTANCES, su 26823 partecipanti, a 6 mesi una positività sierologica era associata solo con anosmia persistente (odds ratio [OR] 2.59; intervallo di confidenza [IC] 95% 1.57-4.28), mentre diversi sintomi, con un OR compreso tra 1.12 e 16.61, venivano riportati in coloro che credevano di avere contratto il COVID senza riscontro di laboratorio⁹⁰. In una coorte di 3334 operatori sanitari, quelli con tampone positivo avevano più frequentemente almeno un sintomo rispetto ai controlli (73% vs 52%, $p < 0.001$); tuttavia la notevole percentuale di sintomi nei non positivi fa pensare anche a fenomeni di "burnout"⁹¹.

I sintomi cardiopolmonari, tra cui dolore toracico (5-62%)^{18,37,64,72,89}, dispnea, con o senza intolleranza all'esercizio fisico e incapacità di prendere un respiro completo (12.8-86%)^{15,21,22,32,33,37,54,55,58-60,62,64,65,70,71,73,74,78,85-87,89,92}, tosse (2-59%)^{15,69,71,79,88,89}, palpitazioni e cardiopalmo (9-68%)^{18,21,22,37,64}, sincope (13%)³⁷ e vertigini sono comuni^{4,17,27,47,48}.

Molti dei pazienti con LC manifestano una dissociazione tra sintomi, anche cardiovascolari, e rilevazioni oggettivabili utilizzando test diagnostici standard^{35,93-96}, fatto che evidenzia i limiti delle indagini cliniche di routine⁹⁷ e può essere fonte di frustrazione sia per i pazienti che per i medici. In un ampio studio osservazionale su 3597 atleti, patologie cardiovascolari sono state riscontrate solo in una minoranza di quelli con dolore toracico da sforzo o mancanza di respiro e in nessuno con intolleranza all'esercizio⁹⁸. Allo stesso modo, su 126 pazienti consecutivi valutati in una clinica cardiologica per i sintomi cardiovascolari, solo il 23% è risultato avere una patologia corrispondente⁹⁵.

Alcuni sintomi hanno prevalenza ridotta col tempo (disgeusia, anosmia), altri stabile (dispnea) e altri in aumento (alopecia ed altri sintomi dermatologici, disordini nel sonno, parestesie, disturbi cognitivi e palpitazioni)^{38,67}. Una revisione sistematica ha comparato i sintomi da 4 a 12 settimane con quelli oltre 12 settimane. L'astenia rappresenta il sintomo più frequente (rispettivamente 43% e 44%), seguita da disordini del sonno (36%; 33%), dispnea (31%; 40%) e tosse (26%; 22%); ansia (28%; 34%) e depressione (25%; 32%) sono comuni nelle fasi tardive⁹⁹.

I sintomi del LC generalmente impattano sulla vita quotidiana, influenzando le capacità di tornare al lavoro o partecipare alle attività sociali^{4,10,18,21,22,30,37,46,49,51,53,68,75,99-101}. In uno studio multicentrico su pazienti ambulatoriali con COVID-19, contattati da 6 a 11 mesi dopo la loro positività, il numero di sintomi era associato a un minore stato di salute complessivo (EuroQol visual analogue scale [EQ-VAS]: OR 0.63; IC 95% 0.57-0.69), minore qualità di vita (EQ-5D-5L: OR 0.65; IC 95% 0.59-0.72) e maggiore stress psicologico (Patient Health Questionnaire-4: OR 1.40; IC 95% 1.28-1.54)⁸⁵. In una revisione sistematica su 4828 pazienti⁸⁶, una scarsa qualità di vita (EQ-VAS) era presente nel 59% dei casi (IC 95% 42-75%), il 45.2% accusava ridotta capacità lavorativa e il 22.3% non

lavorava più. In uno studio su pazienti con COVID-19 lieve o moderato usando la Rehabilitation-Needs-Survey, che include la Short Form 36 Health Survey, limitazioni all'attività fisica di vario genere sono state riportate nel 49% dei casi¹⁰². In una survey online su 2550 pazienti, il 32% riportava di essere incapace a vivere autonomamente, il 16.9% a lavorare, il 64% a svolgere attività prima usuali e il 27% lamentava una riduzione del reddito⁴⁷. In un'altra survey, il 29.1% ha lamentato ripercussioni lavorative e il 43.3% discriminazione sociale⁸⁸. In un registro svedese su 11 955 pazienti, dopo 4 mesi il 13.3% era a riposo per malattia¹⁰³. In una survey¹⁰⁴, il 36.2% dei pazienti ha riportato limitazioni nel trasportare pesi, il 35.5% nel salire un piano di scale e il 22.1% nel camminare, mentre il 41.5% ha riportato una salute peggiore rispetto all'anno precedente, ma ciò viene lamentato anche da soggetti SARS-CoV-2 negativi¹⁰⁵. Un caso particolare riguarda gli operatori sanitari, un terzo dei quali lamenta sintomi da LC, ma sembra riluttante ad assentarsi dal lavoro¹⁰⁶.

Al di là dei sintomi, vi possono essere segni oggettivi⁵⁵, come ipertensione arteriosa o ridotta saturazione di ossigeno^{93,107}. È stata osservata in circa un terzo dei pazienti^{81,93,97,107-114} una notevole somiglianza tra la sintomatologia del LC e la POTS, ben nota forma disautonomica con intolleranza ortostatica. I pazienti con POTS hanno generalmente una frequenza cardiaca >30 b/min al di sopra della frequenza cardiaca supina dopo 5-10 min di quiete in piedi (e spesso >120 b/min) in assenza di ipotensione ortostatica. In una clinica specializzata in disautonomia, nel 75% dei pazienti è stata osservata instabilità ortostatica al tilt test; la POTS è stata la diagnosi più comune, seguita da sincope neurocardiogenica (15%) e ipotensione ortostatica (10%)¹¹⁵. Altre forme di tachicardia (es. tachicardia sinusale inappropriata) possono essere comunemente riscontrate¹¹⁶ fino al 15.2% dei pazienti in dimissione e sono più frequenti tanto più è stato severo il quadro settico¹¹⁷. Altri sintomi posturali sono comuni, tra cui palpitazioni, vertigini, debolezza, affaticamento, visione sfocata¹¹⁸.

LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

La variabilità dell'espressione del LC e l'assenza di una definizione globalmente standardizzata (differenze negli intervalli di follow-up e mancanza di consenso sul numero di sintomi richiesti) rende difficile la caratterizzazione della sua prevalenza⁸. È da sottolineare che, in aggiunta ai classici studi basati su modelli epidemiologici, sono state condotte survey online e su utenti di app, come la *COVID-19 symptom tracker app*, sviluppata dal King's College di Londra^{37,47,119-121}. In un sondaggio online condotto da un gruppo auto-organizzato di 3700 cittadini⁴⁷ provenienti da 56 nazioni, la maggior parte dei quali donne bianche di età compresa tra 30 e 60 anni e di cui solo l'8% era stato ricoverato in ospedale per COVID-19, più del 90% ha riportato sintomi persistenti oltre le 35 settimane. È importante sottolineare che questi studi hanno importanti limitazioni, tra cui vari bias di progettazione e mancanza di gruppi di controllo. In un'altra survey online, condotta nelle regioni del Tirolo austriaco ed italiano, quasi metà dei partecipanti hanno riportato persistenza dei sintomi oltre 28 giorni¹²⁰. In un gruppo di supporto online la proporzione di pazienti senza sintomi si riduce da 3 a 6 mesi solo dal 98.7% al 94.6%¹²¹.

Viceversa, in un registro sanitario nella Danimarca settentrionale dal febbraio 2020 al giugno 2021, solo l'1.4% di tutti i pazienti positivi al SARS-CoV-2 hanno avuto assegnato un codice diagnostico ICD-10 di LC¹²². Lo stesso fenomeno è stato osservato nel Regno Unito¹²³.

La prevalenza segnalata di LC varia di molto tra le diverse nazioni e al loro interno (Figura 2)^{10,13,14,18,21-23,32-34,36,43-45,54,57-59,61,62,64-67,70-75,77,79,88,92,100,101,119,124-142}. Anche revisioni sistematiche e metanalisi riportano una variabilità di prevalenza del LC dal 30% all'80% circa^{16,23,143}.

Le differenti caratteristiche cliniche delle popolazioni studiate possono spiegare la grande disparità nelle stime di prevalenza. Gli studi che valutano i pazienti ospedalizzati in genere riportano prevalenze più elevate^{18,21,22,64} rispetto a quelli di comunità¹¹⁹, cosa che riflette la complessa relazione tra gravità della malattia acuta, maggiore carico di comorbidità e sintomi persistenti.

Anche i tempi di valutazione sembrano essere importanti, in quanto la frequenza dei sintomi può diminuire via via che passa il tempo dall'infezione acuta.

Le diverse definizioni di LC possono anche influenzare le prevalenze, maggiori quando i criteri sono molto estesi¹⁴ e minori nel caso di definizioni più conservative²⁴.

È anche probabile che il disegno dello studio sia rilevante, in quanto l'esame retrospettivo delle cartelle cliniche elettroniche e dei database può avere dei bias^{10,65,144}, mentre gli studi prospettici anche innovativi (es. telemedicina, app per i sintomi) e interviste in presenza, pur garantendo valutazioni più complete^{37,74,95} sono suscettibili di attrarre pazienti con un elevato carico di sintomi in cerca di una spiegazione. Oltre a questi elementi, anche le disparità nelle vaccinazioni, nelle varianti di SARS-CoV-2, nelle comorbidità, nelle dimensioni del campione di studio e nell'uso di vari gruppi di controllo sem-

brano determinare l'eterogeneità nelle stime di prevalenza, come illustrato nella Tabella 1.

EPIDEMIOLOGIA CLINICA DEL PASC-CVD

Ampi studi di coorte retrospettivi hanno evidenziato numerosi casi di nuovi eventi cardiovascolari dopo infezione da SARS-CoV-2. In uno studio su pazienti non ospedalizzati del Department of Veterans Affairs degli Stati Uniti, Al-Aly et al.¹⁰ hanno dimostrato un alto rischio di morte, eventi cardiovascolari e malattie metaboliche oltre i 30 giorni dall'infezione. Dallo stesso database, a 1 anno dal COVID-19, anche nei non

Tabella 1. Fattori che contribuiscono alla variabilità delle stime di prevalenza del long COVID.

• Età
• Sesso
• Fattori sociodemografici
• Comorbidità preesistenti
• Tempistica di valutazione
• Variabilità dei questionari utilizzati
• Fonte di arruolamento (ospedale, comunità, personale sanitario, social media)
• Dimensioni del campione
• Scelta dei controlli
• Disegno dello studio
• Vaccinazioni
• Varianti virali

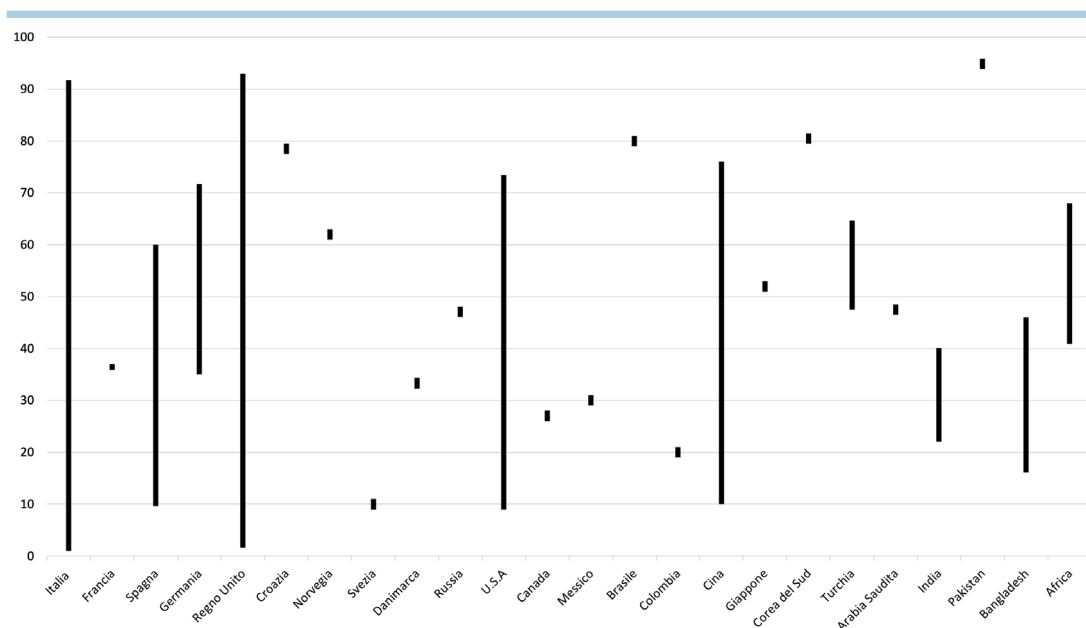


Figura 2. Prevalenza del long COVID in differenti nazioni: Italia^{13,18,54,57,59,71,124-126}, Francia⁶², Spagna^{32,33,127,128}, Germania^{70,73,102}, Regno Unito^{43,44,64,75,119,129,130}, Croazia¹³¹, Norvegia⁶⁵, Svezia¹⁰¹, Danimarca¹³², Russia⁹², Stati Uniti^{10,23,34,58,61,74,77,100,133}, Canada¹³⁴, Messico¹³⁵, Brasile¹³⁶, Colombia¹³⁷, Cina^{21,22,45}, Giappone⁸⁸, Corea del Sud¹³⁸, Turchia^{139,140}, Arabia Saudita⁶⁶, India^{79,141}, Pakistan⁶⁷, Bangladesh^{14,36}, Africa^{72,142}.

ospedalizzati, aumenta il rischio di malattie cerebrovascolari, aritmie, cardiopatia ischemica e non ischemica, pericarditi, miocarditi, scompenso cardiaco ed eventi tromboembolici¹⁴⁵. Uno studio nel Regno Unito su 47 780 pazienti ospedalizzati, di cui quasi un terzo riammessi in ospedale, ha dimostrato che una diagnosi di COVID-19 era collegata ad un aumento del triplo del rischio di eventi cardiovascolari maggiori fino a 4 mesi dalla diagnosi (rispetto ai controlli non ospedalizzati) ($p < 0.001$)¹⁴⁴. Daugherty et al.¹⁴⁶ hanno confrontato l'incidenza di nuove diagnosi cardiometaboliche nei pazienti post-COVID-19 con controlli non COVID-19 e pazienti con infezioni del tratto respiratorio inferiore; il COVID-19 era associato a un rischio quasi doppio di diagnosi di nuovi eventi cardiovascolari rispetto ai controlli, ma non significativo rispetto agli altri pazienti con infezioni respiratorie. Risultati sostanzialmente sovrapponibili sono stati riportati nel Regno Unito da Bhaskaran et al.¹⁴⁷, su 164 000 ospedalizzati per COVID-19 comparati a ospedalizzati con influenza e controlli. Dallo stesso registro OpenSAFELY, Tazare et al.¹⁴⁸ hanno rilevato che l'eccesso di rischio di eventi cardiovascolari maggiori tra i pazienti COVID-19 precedentemente ospedalizzati era simile ai pazienti ammessi con una diagnosi di polmonite, sebbene il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 fosse più alto.

Diversi studi osservazionali prospettici^{50,95-97,149-170} hanno parimenti riportato danni cardiaci persistenti nel periodo post-acute, pur evidenziando la vasta eterogeneità nella prevalenza delle anomalie.

Numerosi studi hanno valutato il ruolo dell'ECG nello screening dei pazienti^{35,158,162}. Anomalie di ripolarizzazione o depolarizzazione e aritmie tendono a risolversi nella maggior parte dei pazienti ospedalizzati entro 6 mesi^{35,93,158}. Tuttavia, l'aritmia sinusale è frequente nella fase post-acute e si manifesta come periodi transitori o prolungati di tachicardia o bradicardia sinusale^{95,152}. Il 13.7% dei pazienti che indossavano un Fitbit mostrava una frequenza cardiaca persistentemente elevata (>5 battiti al di sopra della frequenza cardiaca a riposo pre-COVID) fino a 133 giorni dopo l'infezione¹⁷¹.

L'ecocardiogramma può mostrare dilatazione del ventricolo destro, aumento delle pressioni polmonari e disfunzione sistolo-diastolica biventricolare (la disfunzione destra, più frequente, è associata a precedente polmonite, mentre quella sinistra a un maggiore stato infiammatorio)^{120,132,150,157,165,168-170,172,173}. In uno studio su pazienti guariti da COVID-19 (il 41% dei quali presentava sintomi persistenti) 60 e 100 giorni dopo l'infezione, una disfunzione diastolica è stata rilevata rispettivamente nel 60% e 55%¹⁶⁸. Nei pazienti con dispnea, pur con una frazione di eiezione ventricolare sinistra non significativamente differente, è presente un minore strain longitudinale globale del ventricolo sinistro (-19.9 ± 2.1 vs -21.3 ± 2.3 , $p=0.039$), suggerendo una disfunzione ventricolare subclinica¹⁷⁴.

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) ha dimostrato una frequenza relativamente elevata di miocarditi post-virali o infiammatorie in pazienti con pregresso COVID-19^{160,175}. Molti pazienti senza storia di malattia cardiovascolare ma con incremento di troponina al ricovero esibivano alla RMC segni di edema extracellulare persistente al cuore e ai muscoli scheletrici a 3 mesi, che regredivano a 1 anno¹⁷⁶. In uno studio su militari convalescenti da COVID sottoposti a RMC per sintomi cardiopolmonari, confrontati con altri che la avevano eseguita prima del COVID, la frazione di eiezione del ventricolo destro era ridotta (51.0% vs 53.2%, $p=0.012$) e una miocardite è stata diagnosticata nell'8% dei casi¹⁵⁴. Puntmann et al.¹⁶⁰ hanno riportato un coinvolgimen-

to cardiaco nel 78% e una infiammazione nel 60% a 71 giorni dall'infezione; la captazione tardiva di gadolinio non ischemica è stata riscontrata nel 20% e prolungati tempi di rilassamento nativi T1 e T2 rispettivamente nel 73% e 60%. Risultati simili sono stati osservati in altri studi^{50,150,155}. In contrasto, uno studio successivo¹⁶⁶ sugli operatori sanitari ha riportato una minore prevalenza di anomalie tissutali, senza differenze significative a 6 mesi tra sieropositivi e sieronegativi. Anche in un altro studio su pazienti ospedalizzati¹⁷⁷ i difetti di perfusione miocardica inducibili erano comuni tra i pazienti con malattia da moderata a grave, ma non differivano rispetto ai controlli. In un'analisi di un quinto della popolazione statunitense, l'incidenza di miocardite da 3 mesi a 1 anno è risultata 45/100 000¹⁷⁸. Numerosi studi (la maggior parte entro 1-2 mesi dall'infezione) hanno valutato il carico di miocardite tra gli atleti, in considerazione dei rischi di morte cardiaca improvvisa^{152,163,164,167}; la prevalenza della miocardite è risultata generalmente bassa (0.6-3%). Allo stesso modo, uno studio su 1285 partecipanti alla UK Biobank⁷⁸ non ha rivelato alcun legame tra infezione precedente e fenotipi cardiaci dopo aggiustamento per potenziali fattori confondenti. La variabilità nei risultati probabilmente riflette le differenze tra le popolazioni studiate, i tempi relativi all'insorgenza dell'infezione e gli specifici protocolli di imaging utilizzati¹¹. In una recente metanalisi, comunque, quasi la metà dei pazienti con pregresso COVID-19 esibiva una o più anomalie alla RMC¹³⁸. Le pericarditi sono rare, ma piccoli versamenti sono relativamente comuni. La RMC consente anche di valutare la prevalenza del danno multiorgano^{96,150}. In uno studio su pazienti COVID-19 post-ospedalizzati, Raman et al.⁹⁷ hanno riportato con la risonanza magnetica anomalie tissutali che coinvolgono i polmoni (60%), il cuore (26%, con evidenza di malattia dei piccoli vasi nel 9.3% e infarto miocardico nell'1.9%), il fegato (10%), i reni (29%) e il cervello (11%).

I test da sforzo cardiopolmonare hanno fatto luce sui sugli effetti del COVID-19 su capacità di esercizio e funzione polmonare^{35,97,138,149,156,159}. Diversi studi hanno dimostrato una riduzione del consumo di ossigeno di picco^{22,35,97,149,53,156}.

Similmente a quanto avviene nell'acuto^{179,180}, complicazioni tromboemboliche arteriose e venose sono state riportate anche nel periodo post-acute¹⁸¹. L'angio-tomografia, in uno studio su 55 pazienti a 3 mesi dopo l'infezione, ha rilevato trombosi arteriosa prossimale (5.4%) e microangiopatia distale (65.5%) in una percentuale significativa di pazienti sintomatici¹⁸². Sono descritte anche vene femorali non comprimibili, suggestive di trombosi venosa profonda¹³².

Nello studio di follow-up nazionale del Regno Unito (PHOSP-COVID), i livelli di frammento N-terminale del peptide natriuretico di tipo B erano anormali solo nel 7% dei pazienti a 5 mesi dopo il ricovero⁶⁴.

Oltre agli effetti diretti del COVID-19 su cuore, vasi, polmoni e altri tessuti, l'infezione da SARS-CoV-2 e le sue sequenze possono avere un impatto su altri vari fattori di rischio. Il profilo cardiometabolico sfavorevole condiviso di COVID-19 e malattie cardiache implica che il COVID-19 possa svolgere un ruolo nell'instabilizzazione delle malattie subcliniche (es. malattia coronarica e insufficienza cardiaca)^{10,144}. Attualmente, non ci sono prove disponibili di potenziali influenze di questi fattori di rischio aggiuntivi transitori o permanenti sugli eventi cardiovascolari⁹⁴ e non è noto se queste anomalie fossero preesistenti all'infezione¹⁵⁰. Sono pertanto in corso diversi studi per lo sviluppo di un modello predittivo: Innovative Support for Patients with SARS-CoV-2 Infections Registry (INSPIRE) del CDC, COVID-HEART (NIHR 285147), PHOSP-CO-

VID (NIHR 285439), MOIST (NCT04525404), MYOCOVID (NCT04375748), MIIC-MI (NCT04412369) e CARDOVID (NCT04455347)^{130,183}. In uno dei primi ad essere pubblicati, il CISCO-19, i pazienti ospedalizzati, in confronto ai controlli, a 28-60 giorni dalla dimissione avevano un'evidenza di persistente compromissione cardiorenale ed attivazione dell'emo-stasi e nel 13% dei casi una miocardite era molto probabile¹⁸⁴.

FATTORI DI RISCHIO

Esistono numerosi fattori che favoriscono in modo indipendente il manifestarsi del LC. Contrariamente alla variabilità osservata nella prevalenza della sindrome, i fattori di rischio tendono ad essere abbastanza coerenti:

- **Sesso:** le donne vanno più facilmente incontro a sintomi da LC (OR da 1.45 a 5.27)^{6,36,44,47,52-54,60,67,75,77,78,85,89,92,104,114,119,127,128,133,135,138,172,185-189}, in particolare dispnea, astenia, dolore toracico, palpitazioni, astenia, cefalea, manifestazioni dermatologiche, stress psichico, disturbi neurocognitivi e sintomi multisistemici senza evidente disfunzione organica predominante^{33,53,70,126,172}. Viceversa, la dispnea è più frequente negli uomini⁵³.
- **Età:** alcuni studi riportano che il LC si verifica più facilmente nell'età avanzata^{33,44,78,89,138}, altri nell'età media⁶⁰, altri ancora in quella giovanile^{36,47,53}.
- **Etnia:** gli asiatici hanno una minore probabilità di LC³².
- **Gravità in acuto:** numero e gravità dei sintomi in fase acuta (soprattutto vomito, faringodinia, dispnea, diarrea e cefalea), durata della degenza, necessità di ospedalizzazione, ossigenoterapia, ammissione in terapia intensiva e ventilazione invasiva^{21,22,32,33,44,47,52,60,65,74-76,85,89,104,125,126,135,138,145,186} e anche evidenza di danno miocardico¹⁰⁰ sono associati, con rare eccezioni³¹, all'insorgenza di sintomi, in particolare somatici respiratori¹⁹⁰. Nel Northern Colorado SARS-CoV-2 Biorepository (NoCo-COBIO) il 93% dei pazienti ospedalizzati e il 23% di quelli non ospedalizzati ha sviluppato PASC¹⁹¹. In una revisione "a ombrello", che include 23 rassegne e 102 studi, la prevalenza varia dal 7% nei non ospedalizzati al 37.6% negli ospedalizzati¹⁸⁶.
- **Condizioni cliniche di base:** il LC è più frequente nei pazienti con peggior stato di salute iniziale^{6,33,36,47,75,114,119,145,187} e comorbidità^{54,89,133,186}, in particolare depressione^{77,188}, tabagismo^{36,78}, neoplasie¹⁸⁸, pregressa broncopatia cronica^{6,65,114,119,125,145,188,192}, ipertensione arteriosa^{187,193}, dislipidemie¹⁸⁸, diabete mellito^{74,193,194}, ipotiroidismo¹⁴¹, malattie autoimmuni¹⁹⁵ e obesità^{33,64,74,119,186,188,192}. In particolare, l'impatto dei lockdown, dello smart-working e delle limitazioni all'attività fisica in una popolazione già sempre più obesa con inappropriati apporti dietetici e modelli di attività fisica è degno di nota¹⁹⁶. Thompson et al.¹¹⁴, in uno studio prospettico su 6907 pazienti, hanno riferito che essere in sovrappeso o obesi era associato a una probabilità maggiore del 25% di sviluppare LC. Allo stesso modo, Sudre et al.¹¹⁹ hanno osservato che i pazienti con sintomi prolun-

gati avevano maggiori probabilità di essere obesi rispetto a quelli senza. Il rischio di ricovero a 8 mesi era del 25% e 39% superiore, rispettivamente, nei pazienti con obesità moderata o severa¹⁹⁷.

- **Laboratorio:** Ridotti livelli totali di IgM e IgG 3, insieme ad età, storia di asma e 5 sintomi in fase acuta fanno parte del PASC score, usato per predire il rischio di LC¹⁹⁸. Piastrinopenia e bassi livelli di latticodeidrogenasi sono invece deboli fattori di rischio³³.

Fattori protettivi sono invece il livello di educazione¹⁹³ ed essere operatore sanitario¹⁰⁵.

CONCLUSIONE

Il LC sta emergendo come un importante problema di salute pubblica. Al momento della stesura di questo articolo, non è chiaro se le anomalie identificate si riferiscono a una precedente infezione da SARS-CoV-2, a un diverso processo patologico o a un risultato incidentale. Inoltre, attualmente si sa poco sull'incidenza delle PASC in quelli con infezione da vaccino e in quelli affetti da nuove varianti di SARS-CoV-2 (es. Delta, Omicron)¹⁹⁹. Quello che è certo è che il carico delle anomalie multiorgano e della compromissione della salute porterà a un sostanziale aumento delle richieste di interventi sanitari in futuro. Tutto ciò sottolinea la necessità di condurre studi con rigorosa raccolta di dati e arruolamento per definire la storia naturale e le possibilità di prevenzione di questa nuova sindrome¹¹.

RIASSUNTO

Recenti evidenze mostrano che una serie di sintomi, persistenti o nuovi, possono manifestarsi dopo 4-12 settimane in un sottogruppo di pazienti guariti dall'infezione acuta da SARS-CoV-2; questa condizione è stata chiamata long COVID, in gruppi di supporto sociale, da sopravvissuti al COVID-19. Il long COVID può colpire l'intero spettro dei pazienti con COVID-19, da quelli con malattia acuta molto lieve a quelli più gravi. Come la forma acuta, il long COVID ha aspetti multisistemici. I pazienti possono manifestare una moltitudine eterogenea di sintomi, tra cui affaticamento, malessere post-sforzo, dispnea, deterioramento cognitivo, disturbi del sonno, ansia e depressione, dolori muscolari, nebbia cerebrale, anosmia/disgeusia, cefalea e limitazione della capacità funzionale, che influiscono sulla loro qualità di vita. A causa dell'estrema eterogeneità clinica, e anche per mancanza di una definizione condivisa e specifica, è molto difficile conoscere la reale prevalenza e incidenza di questa condizione. I fattori di rischio per lo sviluppo di long COVID sarebbero il sesso femminile, la gravità iniziale e le comorbidità. A livello globale, con il riemergere di nuove ondate, la popolazione di persone infette da SARS-CoV-2 continua ad espandersi rapidamente, richiedendo una comprensione più approfondita delle potenziali sequele del COVID-19. Questa rassegna riassume le definizioni aggiornate e gli aspetti epidemiologici del long COVID.

Parole chiave. COVID-19; Epidemiologia; Long COVID; Nosografia; SARS-CoV-2; Sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 Dashboard. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> [ultimo accesso 7 luglio 2022].

2. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature* 2020;586:170.

3. Roth PH, Gadebusch-Bondio M. The contested meaning of "long COVID"

– Patients, doctors, and the politics of subjective evidence. *Social Sci Med* 2022;292:114619.

4. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Defi-

- dition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102-7.
5. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [ultimo accesso 7 luglio 2022].
6. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddisease/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronavirusCOVID19infectionintheuk/1july2021> [ultimo accesso 7 luglio 2022].
7. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID condition. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html> [ultimo accesso 7 luglio 2022].
8. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. https://www.who.int/publications/i/item/WHO2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 [ultimo accesso 7 luglio 2022].
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-15.
10. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021;594:259-64.
11. Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717-56.
12. Phillips S, Williams MA. Confronting our next national health disaster – long-haul Covid. *N Engl J Med* 2021;385:577-9.
13. Rasulo FA, Piva S, Latronico N. Long-term complications of COVID-19 in ICU survivors: what do we know? *Minerva Anestesiol* 2022;88:72-9.
14. Mahmud R, Rahman MM, Rasel MA, et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: a prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS One* 2021;16:e0249644.
15. Ares-Blanco S, Pérez Alvarez M, Gefaell Larrondo I, et al. SARS-CoV-2 pneumonia follow-up and long COVID in primary care: a retrospective observational study in Madrid city. *PLoS One* 2021;16:e0257604.
16. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:16144.
17. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, et al. Long COVID: long-term effects? *Eur Heart J Suppl* 2021;23(Suppl E):E1-5.
18. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-5.
19. Rosales-Castillo A, García de Los Ríos C, Mediavilla García JD. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Med Clin (Barc)* 2021;156:35-6.
20. Mahase E. COVID-19: what do we know about “long COVID”? *BMJ* 2020;370:m2815.
21. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397:220-32.
22. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021;398:747-58.
23. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021;4:e210830.
24. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1373-82.
25. Indolfi C, Barillà F, Basso C, et al. Expert consensus document della Società Italiana di Cardiologia (SIC): Sequele cardiovascolari post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2. *G Ital Cardiol* 2022;23:491-503.
26. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa509.
27. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. *StatPearls publishing*; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608> [ultimo accesso 7 luglio 2022].
28. Omololu A, Ojelade B, Ajayi O, et al. “Long COVID”: a case report of persistent symptoms in a patient with prolonged SARS-CoV-2 shedding for over 110 days. *SAGE Open Med Case Rep* 2021;9:2050313X211015494.
29. Chertow D, Stein S, Ramelli S, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. *Res Sq* 2021 Dec 20. doi: 10.21203/rs.3.rs-1139035/v1.
30. Brown DA, O'Brien KK. Conceptualising long COVID as an episodic health condition. *BMJ Glob Health* 2021;6:e007004.
31. Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Causation or confounding: why controls are critical for characterizing long COVID. *Nat Med* 2021;27:1126-34.
32. Fernández-de-las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E. Symptoms experienced at the acute phase of SARS-CoV-2 infection as risk factor of long-term post-COVID symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM multicenter study. *Int J Infect Dis* 2022;116:241-4.
33. Fernández-de-las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero OJ. Female sex is a risk factor associated with long-term post-COVID related-symptoms but not with COVID-19 symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM multicenter study. *J Clin Med* 2022;11:413.
34. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Resp Med* 2021;9:747-54.
35. Cassar MP, Tunnicliffe EM, Petousi N, et al. Symptom persistence despite improvement in cardiopulmonary health – insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *EClinicalMedicine* 2021;41:101159.
36. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, et al. Prevalence of long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective inception cohort study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health* 2021;6:e006838.
37. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021;38:101019.
38. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms overtime in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun* 2022;13:1812.
39. Patel P, DeCuir J, Abrams J, et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2126456.
40. NIHR Themed Review: Living with Covid19. October 15, 2020. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19> [ultimo accesso 7 luglio 2022].
41. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol* 2022;32:e2315.
42. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Guerrero-Fernández de Alba I. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalized due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes – a multicentre cohort study. *BMC Med* 2022;20:92.
43. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 sur-

vivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416-27.

44. Jones R, Davis A, Stanley B, et al. Risk predictors and symptom features of long COVID within a broad primary care patient population including both tested and untested patients. *Pragmat Obs Res* 2021;12:93-104.

45. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Mao CM. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;41:1798-800.

46. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, et al. Long-COVID syndrome? A study on the persistence of neurological, psychological and physiological symptoms. *Healthcare* 2021;9:575.

47. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, et al. Characteristics and impact of long COVID: findings from an online survey. *PLoS One* 2022;17:e0264331.

48. Alwan NA. A negative COVID-19 test does not mean recovery. *Nature* 2020;584:170.

49. Peluso MJ, Kelly JD, Lu S, et al. Persistence, magnitude, and patterns of postacute symptoms and quality of life following onset of SARS-CoV-2 infection: cohort description and approaches for measurement. *Open Forum Infect Dis* 2021;9:ofab640.

50. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2330-9.

51. Ashton R, Ansdell P, Hume E, et al. COVID-19 and the long-term cardio-respiratory and metabolic health complications. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:53.

52. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al.; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J Royal Soc Med* 2021;114:428-42.

53. Ganesh R, Ghosh AK, Nyman MA, et al. PROMIS scales for assessment of persistent post-COVID symptoms: a cross sectional study. *J Primary Care Community Health* 2021;12:21501327211030413.

54. Comelli A, Viero G, Bettini G, et al. Patient-reported symptoms and sequelae 12 months after COVID-19 in hospitalized adults: a multicenter long-term follow-up study. *Front Med* 2022;9:834354.

55. Bierle DM, Aakre CA, Grach SL. Central sensitization phenotypes in post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): defining the post COVID syndrome. *J Primary Care Community Health* 2021;12:21501327211030826.

56. Taylor RT, Trivedi AB, Patel N. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. *Clin Med* 2021;21:e384-91.

57. Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti

GM. Long-term coronavirus disease 2019 complications in inpatients and outpatients: a one-year follow-up cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab384.

58. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non hospitalized cohort: results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One* 2021;16:e0254347.

59. Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel E, et al. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol* 2021;11:1685-8.

60. O'Keefe JB, Minton HC, Morrow M, et al. Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection and impact on quality of life 1-6 months after illness and association with initial symptom severity. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab352.

61. Wu Q, Ailshire J, Crimmins E. Long COVID and symptom trajectory in a representative sample of Americans. *Res Sq* 2022 Mar 16. doi: 10.21203/rs.3.rs-1440503/v1.

62. Zayet S, Zahra H, Royer PY, et al. Post-COVID-19 syndrome: nine months after SARS-CoV-2 infection in a cohort of 354 patients: data from the first wave of COVID-19 in Nord Franche-Comté Hospital, France. *Microorganisms* 2021;9:1719.

63. Sandler CX, Wyller WBB, Moss-Morris R, et al. Long COVID and post-infective fatigue syndrome: a review. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab440.

64. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9:1275-87.

65. Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021;27:1607-13.

66. Garout MA, Saleh SAK, Adly HM, et al. Post-COVID-19 syndrome: assessment of short- and long-term post-recovery symptoms in recovered cases in Saudi Arabia. *Infection* 2022 Mar 16. doi: 10.1007/s15010-022-01788-w [Epub ahead of print].

67. Iqbal A, Iqbal K, Ali SA, et al. The COVID-19 sequelae: a cross-sectional evaluation of post-recovery symptoms and the need for rehabilitation of COVID-19 survivors. *Cureus* 2021;13:e13080.

68. Förster C, Colombo MG, Wetzel AJ, Martus P, Joos S. Persisting symptoms after COVID-19-prevalence and risk factors in a population-based cohort. *Dtsch Arztebl Int* 2022;119:167-74.

69. 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* 2021;76:396-8.

70. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et

al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022;74:1191-8.

71. Tosato M, Carfi A, Martis I, et al. Prevalence and predictors of persistence of COVID-19 symptoms in older adults: a single-center study. *J Am Med Dis Assoc* 2021;;22:1840-4.

72. Osikomaia B, Erinoso O, Olofade Wright K. "Long COVID": persistent COVID-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. *BMC Infect Dis* 2021;21:304.

73. Augustin M, Schommers P, Stecher M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;6:100122.

74. Yoo SM, Liu TC, Motwani Y, et al. Factors associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) after diagnosis of symptomatic COVID-19 in the inpatient and outpatient setting in a diverse cohort. *J Gen Intern Med* 2022;37:1988-95.

75. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun* 2022;13:1957.

76. Margalit I, Yelin D, Sagi M, et al. Risk factors and multidimensional assessment of long COVID fatigue: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2022 Apr 11. doi: 10.1093/cid/ciac283 [Epub ahead of print].

77. Knight DRT, Munipalli B, Logvinov II, et al. Perception, prevalence, and prediction of severe infection and post-acute sequelae of COVID-19. *Am J Med Sci* 2022;363:295-304.

78. Bai W, Raman B, Petersen SE, et al. Longitudinal changes of cardiac and aortic imaging phenotypes following COVID-19 in the UK Biobank cohort. *medRxiv* 2021 Nov 5. doi: 10.1101/2021.11.04.21265918.

79. Chopra N, Chowdhury M, Singh AK, et al. Clinical predictors of long COVID-19 and phenotypes of mild COVID-19 at a tertiary care centre in India. *Drug Discov Ther* 2021;15:156-61.

80. Delbressine JM, Machado FVC, Goërtz YMJ. The impact of post-COVID-19 syndrome on self-reported physical activity. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:6017.

81. Newman M. Chronic fatigue syndrome and long COVID: moving beyond the controversy. *BMJ* 2021;373:n1559.

82. 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;27:895-906.

83. Twomey R, DeMars J, Franklin K, Culos-Reed N, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic fatigue and postexertional malaise in people living with long COVID: an observational study. *Physical Ther* 2022;102:pzac005.

84. Simani L, Ramezani M, Darazam IA, et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neurovirol* 2021;27:154-9.
85. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. *Pathogens* 2022;11:269.
86. Malik P, Patel K, Pinto C. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL) – a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022;94:253-62.
87. Otsuka Y, Tokumasu K, Nakano Y, et al. Clinical characteristics of Japanese patients who visited a COVID-19 aftercare clinic for post-acute sequelae of COVID-19/long COVID. *Cureus* 2021;13:e18568.
88. Sugiyama A, Miwata K, Kitahara Y, et al. Long COVID occurrence in COVID-19 survivors. *Sci Rep* 2022;12:6039.
89. Nguyen NN, Hoang VT, Dao TL, et al. Long-term persistence of symptoms of dyspnoea in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* 2022;115:17-23.
90. Matta J, Wiernik E, Robineau O, et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med* 2022;182:19-25.
91. Strahm C, Seneghini M, Güsewell S, et al. Symptoms compatible with long coronavirus disease (COVID) in healthcare workers with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection – results of a prospective multicenter cohort. *Clin Infect Dis* 2022 Jan 28. doi: 10.1093/cid/ciac054 [Epub ahead of print].
92. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1107-20.
93. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022;322:C1-11.
94. Richter D, Guasti L, Koehler F, et al. Late phase of COVID-19 pandemic in general cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Fail* 2021;8:3483-94.
95. Wang SY, Adejumo P, See C, et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2021 Dec 5. doi: 10.1101/2021.12.04.21267294.
96. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* 2021;11:e048391.
97. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021;31:100683.
98. Petek BJ, Moulson N, Baggish AL, et al. Prevalence and clinical implications of persistent or exertional cardiopulmonary symptoms following SARS-CoV-2 infection in 3597 collegiate athletes: a study from the Outcomes Registry for Cardiac Conditions in Athletes (ORCCA). *Br J Sports Med* 2021 Nov 1. doi: 10.1136/bjsports-2021-104644 [Epub ahead of print].
99. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: ongoing symptomatic phase vs. post-COVID-19 syndrome. *J Clin Med* 2021;10:5913.
100. Weber B, Guo H, Zhou G, et al. Relationship between myocardial injury during index hospitalization for SARS-CoV-2 infection and longer-term outcomes. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e022010.
101. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA* 2021;325:2015-6.
102. Lemhöfer C, Sturm C, Loudovici-Krug D, Best N, Gutenbrunner C. The impact of post-COVID-syndrome on functioning – results from a community survey in patients after mild and moderate SARS-CoV-2-infections in Germany. *J Occupat Med Toxicol* 2021;16:45.
103. Westerlind E, Palstam A, Sunnerhagen KS, Persson HC. Patterns and predictors of sick leave after COVID-19 and long COVID in a national Swedish cohort. *BMC Pub Health* 2021;21:1023.
104. Kingery JR, Safford MM, Martin P, et al. Health status, persistent symptoms, and effort intolerance one year after acute COVID-19 infection. *J Gen Intern Med* 2022;37:1218-25.
105. Søråas A, Kalleberg KT, Dahl JA, et al. Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID-19, a prospective cohort study. *PLoS One* 2021;16:e0256142.
106. Gaber TAZK, Ashish A, Unsworth A. Persistent post-COVID symptoms in health care workers. *Occup Med (Lond)* 2021;71:144-6.
107. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *JACC Case Rep* 2021;3:573-80.
108. Dorelli G, Braggio M, Gabbiani D, et al. Importance of cardiopulmonary exercise testing amongst subjects recovering from COVID-19. *Diagnostics* 2021;11:507.
109. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, et al. S. Post-acute sequelae of COVID-19 and cardiovascular autonomic dysfunction: what do we know? *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:156.
110. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med* 2021;21:e63.
111. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag* 2020;11:4302-4.
112. Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res* 2020;30:449-51.
113. Umapathi T, Poh MQW, Fan BE, Li KFC, George J, Tan JYL. Acute hyperhidrosis and postural tachycardia in a COVID-19 patient. *Clin Auton Res* 2020;30:571-3.
114. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv* 2021 Jun 25. doi: 10.1101/2021.06.24.21259277.
115. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* 2021;69:205-11.
116. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med* 2021;134:1451-6.
117. Maloberti A, Ughi N, Bernasconi DP, et al.; Niguarda COVID-Working Group. Heart rate in patients with SARS-CoV-2 infection: prevalence of high values at discharge and relationship with disease severity. *J Clin Med* 2021;10:5590.
118. Raj SR, Arnold AC, Barboi A, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res* 2021;31:365-8.
119. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021;27:626-31.
120. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2021;57:2003481.
121. Vaes AW, Goërtz YM, Van Herck M, et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. *ERJ Open Res* 2021;7:00141-2021.
122. Duerlund LS, Shakar S, Nielsen H, Bodilsen J. Positive predictive value of the

ICD-10 diagnosis code for long-COVID. *Clin Epidemiol* 2022;14:141-8.

123. Walker AJ, MacKenna B, Inglesby P, et al. Clinical coding of long COVID in English primary care: a federated analysis of 58 million patient records in situ using OpenSAFELY. *Br J Gen Pract* 2021;71:e806-14.

124. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect* 2021;149:e32.

125. Fumagalli C, Zocchi C, Tassetti L, et al. Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: a longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study. *Eur J Intern Med* 2022;97:36-41.

126. Righi E, Mirandola M, Mazzaferri F, et al. Determinants of persistence of symptoms and impact on physical and mental wellbeing in long COVID: a prospective cohort study. *J Infect* 2022;84:566-72.

127. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2334-48.

128. Pérez-González A, Araújo-Ameijiras A, Fernández-Villar A. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci Rep* 2022;12:3369.

129. King's College London. ZOE COVID Symptom Study. <https://COVID.joinzoe.com>.

130. Sigfrid L, Cevik M, Jesudason E, et al. Post COVID-19 in general cardiology. *ESC Heart Fail* 2021;8:3483-94.

131. Banić M, Makek MJ, Samaržija M, et al. Risk factors and severity of functional impairment in long COVID: a single-center experience in Croatia. *Croat Med J* 2022;63:27-35.

132. Petersen EL, Goßling A, Adam G, et al. Multiorgan assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: the Hamburg City Health Study COVID programme. *Eur Heart J* 2022;43:1124-37.

133. Yomogida K, Zhu S, Rubino F, Figueroa W, Balanji N, Holman E. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection among adults aged ≥18 years – Long Beach, California, April 1-December 10, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1274-7.

134. Kozak R, Armstrong SM, Salvant E, et al. Recognition of long-COVID-19 patients in a Canadian tertiary hospital setting: a retrospective analysis of their clinical and laboratory characteristics. *Pathogens* 2021;10:1246.

135. Wong-Chew RM, Rodríguez Cabrera EX, Rodríguez Valdez CA. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the temporary COVID-19 hospital in Mexico City. *Ther Adv Infect Dis* 2022;9:20499361211069264.

136. Bonifácio LP, Csizmar VNF, Barbosa-Júnior F, et al. Long-term symptoms among COVID-19 survivors in prospective cohort study, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2022;28:730-3.

137. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmune Rev* 2021;20:102947.

138. Kim JY, Han K, Suh JJ, et al. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2021;23:100.

139. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, et al. Post-COVID syndrome: a single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol* 2021;93:6566-74.

140. Yakis N, Tekler AG, Imre A. Long COVID in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Iran J Public Health* 2022;51:88-95.

141. Naik S, Soneja M, Haldar S, et al. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther* 2021;15:254-60.

142. Dryden M, Vika C. Post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) – formally long COVID. https://www.nioh.ac.za/wp-content/uploads/2021/04/NIOH-Webinar-Invitation_-COVID-19-_Long-Covid-and-the-workplace_22-April-2021-Dr-Dryden.pdf [ultimo accesso 7 luglio 2022].

143. Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, et al. A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021. *medRxiv* 2022 May 27. doi: 10.1101/2022.05.26.22275532.

144. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:n693.

145. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;28:583-90.

146. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;373:n1098.

147. Bhaskaran K, Rentsch CT, Hickman G, et al. Overall and cause-specific hospitalisation and death after COVID-19 hospitalisation in England: a cohort study using linked primary care, secondary care and death registration data in the OpenSAFELY platform. *PLoS Med* 2022;19:1003871.

148. Tazare J, Walker AJ, Tomlinson L, et al. Rates of serious clinical outcomes in survivors of hospitalisation with COVID-19: a descriptive cohort study within the OpenSAFELY platform. *medRxiv* 2021 Apr 13. doi: 10.1101/2021.01.22.21250304.

149. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et

al. Assessment of functional capacity with cardiopulmonary exercise testing in non-severe COVID-19 patients at three months follow-up. *medRxiv* 2020 Nov 16. doi: 10.1101/2020.11.15.20231985.

150. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2021;42:1866-78.

151. Malek LA, Marczak M, Milosz-Wieczorek B, et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from COVID-19: a magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging* 2021;53:1723-9.

152. Vago H, Szabo L, Dohy Z, Merkely B. Cardiac magnetic resonance findings in patients recovered from COVID-19: initial experiences in elite athletes. *Cardiovasc Imaging* 2021;14:1279-81.

153. Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. *Multidiscip Respir Med* 2021;16:732.

154. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 myocardial pathology evaluation in athletes with cardiac magnetic resonance (COMPETE CMR). *Circulation* 2021;143:609-12.

155. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, et al. COVID-19: myocardial injury in survivors. *Circulation* 2020;142:1120-2.

156. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J* 2021;58:2100870.

157. Catena C, Colussi G, Bulfone L, Da Porto A, Tascini C, Sechi LA. Echocardiographic comparison of COVID-19 patients with or without prior biochemical evidence of cardiac injury after recovery. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:193-5.

158. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for myocarditis in competitive student athletes recovering from coronavirus disease 2019 with cardiac magnetic resonance imaging. *JAMA Cardiol* 2021;6:945-50.

159. Baratto C, Caravita S, Faini A, et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol* 2021;130:1470-8.

160. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-73.

161. Ng MY, Ferreira VM, Leung ST, et al. Patients recovered from COVID-19 show ongoing subclinical myocarditis as revealed by cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2476-8.

162. Eiros R, Barreiro-Perez M, Martín-García A, et al. Pericarditis and myo-

carditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers. *medRxiv* 2020 Jul 14. doi: 10.1101/2020.07.12.20151316

163. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, et al. Prevalence of clinical and subclinical myocarditis in competitive athletes with recent SARS-CoV-2 infection: results from the big ten COVID-19 cardiac registry. *JAMA Cardiol* 2021;6:1078-87.

164. Martinez MW, Tucker AM, Bloom OJ, et al. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening. *JAMA Cardiol* 2021;6:745-52.

165. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, et al. Persisting adverse ventricular remodeling in COVID-19 survivors: a longitudinal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2021;34:562-6.

166. Joy G, Artico J, Kurdi H, et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:2155-66.

167. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation* 2021;144:256-66.

168. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med* 2020;174:106197.

169. Bonow RO, O'Gara PT, Yancy CW. Cardiology and COVID-19. *JAMA* 2020;324:1131-2.

170. Freaney PM, Shah SJ, Khan SS. COVID-19 and heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA* 2020;324:1499-500.

171. Radin JM, Quer G, Ramos E, et al. Assessment of prolonged physiological and behavioral changes associated with COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2115959.

172. Pelà G, Goldoni M, Cavalli C, et al. Long-term cardiac sequelae in patients referred into a diagnostic post-COVID-19 pathway: the different impacts on the right and left ventricles. *Diagnostics* 2021;11:2059.

173. Rudski L, Januzzi JL, Rigolin VH, et al. Expert panel from the ACC Cardiovascular Imaging Leadership Council. Multimodality imaging in evaluation of cardiovascular complications in patients with COVID-19: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1345-57.

174. Luchian ML, Motoc A, Lochy S, et al. Subclinical myocardial dysfunction in

patients with persistent dyspnea one year after COVID-19. *Diagnostics* 2022;12:57.

175. Vera-Lastra O, Lucas-Hernández A, Ruiz-Montiel JE, Gonzalez-Rodriguez VR, Pineda-Galindo LF. Myopericarditis as a manifestation of long COVID syndrome. *Cureus* 2021;13:e19449.

176. Filippetti L, Pace N, Louis JS, et al. Long-lasting myocardial and skeletal muscle damage evidenced by serial CMR during the first year in COVID-19 patients from the first wave front. *Cardiovasc Med* 2022;9:831580.

177. Thornton G, Shetye A, Knott K, et al. Myocardial perfusion after COVID-19 infection: no persisting impaired myocardial blood flow in surviving patients [abstract]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22(Suppl 2):ii27.

178. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of myocarditis from COVID-19 infection in people under age 20: a population-based analysis. *medRxiv* 2022 Mar 21. doi: 10.1101/2021.07.23.21260998.

179. Abrignani MG, Murrone A, De Luca L, et al. COVID-19, vaccini ed eventi trombotici. *G Ital Cardiol* 2021;22:969-80.

180. Abrignani MG, Murrone A, De Luca L, et al. COVID-19, vaccines, and thrombotic events: a narrative review. *J Clin Med* 2022;11:948.

181. Fan BE, Umapathi T, Chua K, et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:971-7.

182. Remy-Jardin M, Duthoit L, Perez T, et al. Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine* 2021;34:100778.

183. Tholin B, Ghanima W, Einvik G, et al. Incidence of thrombotic complications in hospitalised and non-hospitalised patients after COVID-19 diagnosis. *Br J Haematol* 2021;194:542-6.

184. Morrow AJ, Sykes R, McIntosh A, et al. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness. *Nat Med* 2022;28:1303-13.

185. Brightling C, Calvert M, Chaturvedi N, et al. Understanding and tracking the impact of long COVID in the United Kingdom. *Nat Med* 2021;28:6-16.

186. Nittas V, Gao M, West EA, et al. Long COVID through a public health lens: an umbrella review. *Public Health Rev* 2022;43:1604501.

187. Ko ACS, Candellier A, Mercier M, et al. Number of initial symptoms is more related to long COVID-19 than acute se-

verity of infection: a prospective cohort of hospitalized patients. *Int J Infect Dis* 2022;118:220-3.

188. Loosen SH, Jensen BEO, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection* 2022 Mar 30. doi: 10.1007/s15010-022-01784-0 [Epub ahead of print].

189. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:611.e9-16.

190. Maglietta G, Diodati F, Puntoni M. Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11:1541.

191. LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without postacute sequelae. *BMC Infect Dis* 2021;21:677.

192. Vimercati L, De Maria L, Quarato M, et al. Association between long COVID and overweight/obesity. *J Clin Med* 2021;10:4143.

193. Crankson S, Pokhrel S, Anokye NK. Determinants of COVID-19-related length of hospital stays and long COVID in Ghana: a cross-sectional analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:527.

194. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG. Diabetes and COVID-19: short- and long-term consequences. *Horm Metab Res* 2022 Jun 20. doi: 10.1055/a-1878-9566 [Epub ahead of print].

195. Dreyer N, Petruski-Ivleva N, Albert L, et al. Identification of a vulnerable group for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC): people with autoimmune diseases recover more slowly from COVID-19. *Int J Gen Med* 2021;14:3941-9.

196. Grosso G. Obesity during COVID-19: an underrated pandemic? *EClinicalMedicine* 2021;39:101062.

197. Aminian A, Bena J, Pantalone KM, Burguera B. Association of obesity with postacute sequelae of COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:2183-8.

198. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun* 2022;13:446.

199. Antonelli M, Capdevila Pujol J, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022;18:399:2263-4.