

C.Z.U.:616.-008.6:616.98:578.834.1COVID

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.04>

PATTERNUL CLINIC NEUROLOGIC AL SINDROMULUI LONG – COVID

¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,^{1,2}Cornelia ȚURCAN, medic rez.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Stela ODOBESCU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med. prof. univ.¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova²IP Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacye-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Pacienții care au suferit COVID-19 după un anumit timp raportează o gamă largă de simptome noi sau persistente (simptome care persistă cel puțin 12 săptămâni) denumite „sindromul long COVID-19”.

Scopul lucrării: Analiza literaturii de specialitate referitor la simptomatologia post-Covid-19 pentru stabilirea variabilității clinice a sindromului long COVID.

Material și Metode: Pentru atingerea scopului studiului, a fost efectuată o analiză sistematizată a datelor de literatură la subiectul dat. Astfel, au fost studiate sursele științifice în bazele de citare științifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Rezultate și discuții: Conform studiilor analizate, majoritatea pacienților manifestă cel mai des oboseală, tulburări cognitive și dereglări de somn, mai puțin prezintă alte tulburări neurologice (cefalee, anxietate, depresie, etc.). Pacienții cu sindrom long COVID-19 raportează tulburări de somn precum insomnie sau somnolență. Aceste persoane prezintă dificultăți mai mari de a adormi la ora dorită și, de asemenea, de a se trezi la ora dorită. La unii pacienți, tulburările de somn au fost prezente chiar și după 12 luni după Covid-19, cu impact negativ asupra calității vieții pacienților. Cefaleea este unul dintre cele mai timpurii și mai frecvente simptome al sindromului long COVID-19. Prezența cefaleei în faza acută a infecției Covid-19 a fost considerată un prognostic pozitiv, fiind asociată cu severitate și mortalitate mai mică. Cefaleea poate continua să persiste într-o măsură semnificativă pe termen lung. Depresia și anxietatea pot fi mai mult ca rezultat al severității bolii și al traumei psihologice în urma pandemiei decât ca rezultat al infecției virale. Anxietatea și depresia prezintă consecințe semnificative pe termen lung.

Concluzii: Sindromul long COVID-19 este o afecțiune complexă cu simptome eterogene prelungite. Studiul nostru sugerează prezența în simptomatologia neurologică a sindromului long Covid-19 a obosealității, tulburărilor cognitive, dereglărilor de somn, cefaleei, anxietății și depresiei. Persistența simptomatologiei pe termen îndelungat evidențiază importanța unei abordări holistice și continue pentru a înțelege mai bine impactul acestei boli asupra sănătății și stabilirea unui management corespunzător.

Cuvinte-cheie: sindromul long COVID-19, oboseală, tulburări neurologice, tulburări neurocognitive.

Summary. Neurological clinical presentation of long covid syndrome.

Patients who have suffered from COVID-19 after a certain time report a wide range of new or persistent symptoms (symptoms that persist for at least 12 weeks) called “long COVID-19 syndrome”.

Aim: Narrative review regarding post-Covid-19 symptomatology to establish the clinical variability.

Material and Methods: To achieve the purpose of the study, a systematic analysis of literature data on the given topic was performed. Thus, scientific sources were studied in the scientific citation databases PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Results and discussions: According to the studies analyzed, most patients most often manifest fatigue, cognitive disorders and sleep disorders, less often present other neurological disorders (headache, anxiety, depression, etc.). Patients with long COVID-19 syndrome report sleep disorders such as insomnia or drowsiness. These people have greater difficulty falling asleep at the desired time and also waking up at the desired time. In some patients, sleep disorders were present even after 12 months after Covid-19, with a negative impact on the quality of life of patients. Headache is one of the earliest and most common symptoms of long COVID-19 syndrome. The presence of headache in the acute phase of Covid-19 infection was considered a positive prognosis, being associated with lower severity and mortality. Headache may persist to a significant extent in the long term. Depression and anxiety may be more a result of the severity of the illness and psychological trauma following the pandemic than a result of the viral infection. Anxiety and depression have significant long-term consequences.

Conclusions: Long COVID syndrome is a complex condition with prolonged heterogeneous symptoms. Our study suggests the presence of fatigue, cognitive impairment, sleep disorders, headache, anxiety, and depression in the neurological symptomatology of long Covid syndrome. The persistence of long-term symptomatology highlights the importance of a holistic and continuous approach to better understand the impact of this disease on health and establish appropriate management.

Keywords: long COVID syndrome, fatigue, neurological disorders, neurocognitive disorders.

Резюме. Неврологическая клиническая характеристика постковидного синдрома.

Пациенты, переболевшие КОВИДОМ через определенное время, сообщают о широком спектре новых или постоянных симптомов (симптомы, которые сохраняются в течение как минимум 12 недель), называемых «синдромом длительного КОВИДА».

Цель работы: Анализ специализированной литературы по симптоматике постковидного синдрома для установления клинической вариативности.

Материал и методы: Для достижения цели исследования был проведен систематический анализ литературных данных по данной теме. Так, научные источники изучались в базах научного цитирования PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Результаты и обсуждения: По данным проанализированных исследований, у большинства пациентов чаще всего наблюдаются утомляемость, когнитивные расстройства и нарушения сна, реже – другие неврологические расстройства (тревога, депрессия и др.). Пациенты с длительным синдромом сообщают о нарушениях сна, таких как бессонница или сонливость. Этим людям труднее заснуть в нужное время, а также проснуться в нужное время. У некоторых пациентов нарушения сна присутствовали даже через 12 месяцев, что отрицательно сказывалось на качестве жизни пациентов. Головная боль – один из самых ранних и наиболее распространенных симптомов длительного синдрома. Наличие головной боли в острой фазе инфекции считалось положительным прогнозом, поскольку ассоциировалось с меньшей тяжестью и смертностью. Головная боль может продолжать сохраняться в значительной степени в долгосрочной перспективе. Депрессия и тревога могут быть скорее результатом тяжести заболевания и психологической травмы, возникшей после пандемии, чем результатом вирусной инфекции. Тревога и депрессия имеют серьезные долгосрочные последствия.

Выводы: Длительный синдром КОВИД представляет собой сложное состояние с длительными гетерогенными симптомами. Наше исследование позволяет предположить наличие в неврологической симптоматике усталости, когнитивных нарушений, нарушений сна, головной боли, тревоги и депрессии. Длительное сохранение симптомов подчеркивает важность целостного и постоянного подхода для лучшего понимания воздействия этого заболевания на здоровье и установления надлежащего лечения.

Ключевые слова: длительный синдром КОВИД, утомляемость, неврологические расстройства, нейроккогнитивные расстройства.

Introducere.

Boala coronavirus (COVID-19) a fost definită ca fiind o boală infecțioasă cauzată de virusul SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 a apărut pentru prima dată în decembrie 2019 provocând pandemie. COVID-19 este asociat cu simptome semnificative clinic. Majoritatea persoanelor au avut infecție COVID-19 asimptomatică sau ușoară până la moderată, în timp 15% persoane au manifestat o evoluție mai gravă a simptomelor și au necesitat spitalizare, iar aproximativ 5% au avut o evoluție critică. Mai mult de 30% dintre persoanele afectate de COVID-19 [1], inclusiv cazuri asimptomatice [2] și aproximativ 80% dintre pacienții spitalizați cu COVID-19 suferă de sechele post-covid denumite *sindromul long Covid-19*. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește „sindromul post-COVID-19” (SPC) ca o varietate de simptome persistente care se dezvoltă în timpul sau după infecția cu COVID-19, apar de obicei după 3 luni de la debut la persoanele cu infecție anterioară confirmată sau probabilă cu SARSCoV-2 și care persistă mai mult

de 12 săptămâni, ceea ce nu poate fi explicat printr-un diagnostic alternativ [3]. În scopul identificării unei Nomenclaturi comune în definirea cazului, OMS a propus recent termenul „condiție post COVID-19 (SPC)” [4]. Numărul exact al persoanelor care suferă de sindromul long Covid-19 este necunoscut [41]. Există deja ~100 de milioane de oameni care suferă de sindromul long COVID-19 la nivel global [44]. Biroul pentru Statistică Națională din Marea Britanie a estimat că, în medie, 1 din 5 persoane prezintă simptome după 5 săptămâni, în timp ce 1 din 10 persoane au simptome care persistă pe parcursul a mai mult de 12 săptămâni. Datele din literatură sugerează că persoanele în vârstă ar putea avea mai puține șanse de a prezenta sindromul long-COVID-19 decât persoanele tinere [41]. În plus, incidența simptomelor long COVID-19 după infecție este semnificativ mai mare în rândul femeilor față de bărbați [42]. Conform literaturii de specialitate factorii de risc majori pentru persistența simptomelor post COVID-19 mai mult de 12 săptămâni sunt sexul feminin, obezitatea, vârsta

înmaintată, evoluția severă a infecției acute COVID-19 și comorbiditățile preexistente [43].

Simptomele și semnele cel mai frecvent raportate de pacienții cu sindromul long COVID-19 sunt: fatigabilitate, tulburări de somn precum insomnie sau somnolență, cefalee, anxietate, depresie, tulburări cognitive, tremor, dereglări de gust și miros, neuralgie trigeminală, tulburare de stres posttraumatică. Pacienții au raportat, de asemenea, o gamă diversă de semne și simptome, inclusiv dureri musculare, tulburări gastrointestinale, cardiopulmonare, durere de gât, transpirație. La pacienții care au prezentat sindrom long COVID-19, complicațiile neurologice, neuropsihiatrice, cardiopulmonare și gastrointestinale și alte complicații (în primul rând complicații reumatologice) au fost semnificativ mai mult observate la femei decât la bărbați. În plus, manifestările pulmonare sau neurologice persistente observate în sindromul long COVID-19 pot afecta capacitatea unui individ de a-și îndeplini munca, precum și activitățile de rutină, cum ar fi treburile casnice.

Există multiple mecanisme prin care infecția cu SARS-CoV-2 poate genera sau exacerba fatigabilitatea persistentă și/sau afectarea cognitivă. Disfuncția neurologică poate apărea din cauza unor factori precum neuroinflamația (deteriorarea integrității barierei hematoencefalice), hipoxia și boala cerebrovasculară [7]. Mai multe studii au identificat modificări neuroanatomice și neurodegenerative la pacienți în perioada post COVID-19 [25], leziuni cerebrale micro vasculare [26] și tulburări metabolice la nivel cerebral (inclusiv hipometabolismul în zonele asociate cu motivația, cum ar fi cortexul prefrontal dorso - lateral) [8]. S-a determinat că hipometabolismul la nivelul lobului frontal și cerebel este implicat la pacienții care suferă de fatigabilitate și este cauzat de inflamația sistemică și mecanismele imune mediate celular, mai puțin de neuroinvazie virală directă. De asemenea, este recunoscut faptul că sechelele sistemice inclusiv disfuncția endotelială [27], hiperinflamația, autoimunitatea, reactivarea virală latentă [40], patologia multiorganică și disfuncția sistemului nervos autonom, pot interacționa cu cele menționate anterior într-o manieră sinergică [9]. Endotelita și trombinflamația pot apărea în faza acută COVID-19 și pot persista chiar și după perioada de recuperare. Acest lucru este legat de faptul că SARS-CoV-2 este capabil să pătrundă în bariera endotelială, provocând leziuni potențiale ale celulelor endoteliale, sindromul furtunii citokinice hiper-inflamatorii, perturbarea glicocalixului, hipercoagulabilitate și tromboză. De fapt, stresul oxidativ, un alt proces observat în mod

obișnuit în timpul infecției COVID-19, contribuie, de asemenea, la deteriorarea endotelială, ceea ce crește riscul sindromului long COVID-19. Astfel, disfuncția endotelială și afectarea vasculară la nivel cerebral ar putea explica persistența simptomelor în perioada post COVID-19. **Yin și colab.** săi au raportat niveluri crescute de IL-6 la persoanele cu sindromul long COVID-19 la câteva luni după infecție [46]. **Lai et al.** în cercetarea efectuată au observat, de asemenea, niveluri crescute de IL-6, proteina C reactivă și factorul-alfa de necroză tumorală [47]. Relația causală dintre citokinele pro inflamatorii specifice, simptomele de comportament și declinul cognitiv este ferm stabilită [10]. Infecția directă cu SARS-CoV-2 a mușchiului scheletic, care duce la leziuni, slăbiciune și inflamație a fibrelor musculare și a joncțiunilor neuromusculare pot contribui, de asemenea, la apariția fatigabilității [36].

Fatigabilitatea și tulburările cognitive au fost obiectivizate prin scale precum: *Fatigue Severity Scale (FSS)*, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue (FACIT-Fatigue)*, *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, *Mini-Mental State Examination (MMSE)*. Tulburările de somn au fost evaluate prin scale: *Insomnia Severity Index (ISI)* pentru evaluarea insomniei și *scala Epworth* pentru evaluarea somnolenței diurne. Anxietatea și depresia au fost evaluate prin scalele: *Patient Health Questionnaire 9-item depression scale (PHQ-9)*, *Generalized Anxiety Disorder scale (GAD-7)*, *testele Beck*, *Spielberger*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*. Scala utilizată pentru analiza cefaleei a fost *Visual analogue scales (VAS)*.

Scopul cercetării constă în analiza literaturii de specialitate referitor la simptomatologia post-Covid-19 pentru stabilirea variabilității clinice a sindromului long COVID.

Materiale și metode.

Pentru atingerea scopului studiului, a fost efectuată o analiză sistematizată a datelor din literatură la subiectul dat. Au fost studiate sursele științifice în bazele de citare științifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary. În urma căutării datelor din literatură la subiectul dat am obținut ca rezultat 12.879 studii, respectiv 101 studii au fost selectate pentru includere: 82 studii de cohortă prospective, 10 studii transversale, 8 studii de cohortă retrospective și 1 studiu retrospectiv caz-control. Sinteza cantitativă care evaluează efectul COVID-19 asupra fatigabilității a inclus 72 studii, în timp ce sinteza cantitativă care evaluează efectul COVID-19 asupra cogniției a inclus 19 studii, asupra altor manifestări neurologice a inclus 5 studii și asupra respirației a inclus, de asemenea 5 studii.

Rezultate și discuții.

Am identificat că majoritatea pacienților au manifestat cel mai des fatigabilitate, tulburări cognitive și dereglări de somn, cefalee, anxietate, depresie. Fatigabilitatea și afectarea cognitivă sunt printre cele mai comune și mai debilitante simptome ale sindromului long COVID-19 [5,6]. Fatigabilitatea cronică și tulburările cognitive constituie respectiv o povară economică globală semnificativă. Au fost observate incidențe similare a fatigabilității și deficiențelor cognitive, în rândul persoanelor spitalizate și nespitalizate [17-20]. Fatigabilitatea este cel mai raportat simptom, care apare aproximativ la 11- 87% pacienți, în funcție de severitatea infecției inițiale și timpul de la debutul simptomelor [11,12]. Prevalența acestui simptom scade în timp, dar până la 60% dintre pacienții internați anterior raportează fatigabilitate continuă, moderată până la severă, până la un an după infecția inițială [13]. Într-un studiu care evaluează sindromul long COVID-19 s-a constatat că severitatea fatigabilității este mai mare la pacienții nespitalizați, probabil din cauză, că mai au și alte simptome asociate [44]. Două modele distincte de fatigabilitate sunt evidente: fatigabilitatea cronică și cea de după efort. În timp ce fatigabilitatea cronică este caracterizată ca o lipsă constantă de energie, fatigabilitatea după efort descrie o intoleranță generalizată la factorii de stres fizic, mental, emoțional sau de mediu. Dezvoltarea fatigabilității post-virale este asociată cu sindromul tahicardiei ortostatice posturale, autoimunitatea, disfuncția metabolică și persistența virală. Fatigabilitatea poate apărea izolat, dar este raportată mai frecvent în asociere cu anxietate, depresie, durere, tulburări cognitive, tuse și dispnee [16,17].

Disfuncția cognitivă este un simptom principal al sindromului long COVID-19 care apare la aproximativ 70% dintre pacienți [21]. Simptomele se pot manifesta ca dificultate de concentrare, tulburări de memorie sau chiar deficite cognitive mai complexe. Folosind scorul MoCA, Alemano et al. a arătat că mai mult de 80% dintre pacienții cu COVID-19 sever au dezvoltat mai târziu deficite cognitive (memorie, funcție executivă și limbaj) [22]. În plus, spre deosebire de alte simptome persistente care pot fi limitate (de exemplu, anosmia) [23], fatigabilitatea și deficiența cognitivă durează în timp și se pot agrava la indivizii susceptibili [24]. Fatigabilitatea și afectarea cognitivă pot fi consecințe ale stresului cronic și/sau depresiei rezultate din provocările COVID-19.

Cefaleea este unul dintre cele mai timpurii și mai frecvent simptom ale long COVID-19 și este de obicei însoțită de hiposmie, oboseală, dispnee, mialgie și tuse. Este influențată de severitatea fazei

acute a infecției COVID-19 precum și de utilizarea analgezicelor, predispoziție genetică la migrenă din cauza activarea sistemului trigeminovascular și de răspunsul imun sistemic la infecția virală [29]. Topografia cefaleei este predominant bilaterală, cu prezență frontală sau peri orbitală, iar durerea este resimțită ca o cefalee de tip tensional, de obicei fără simptome, sau cefalee de tip migrenos, însoțită de vomă sau greață [30]. Prezența cefaleei în faza acută a infecției COVID-19 a fost considerată un prognostic pozitiv, fiind asociată cu severitate, mortalitate mai mică, și necesitatea mai mică de îngrijiri în unitatea de terapie intensivă [31]. Cefaleea poate continua să persiste într-o măsură semnificativă pe termen lung. De exemplu, 16,5% dintre pacienți continuă să aibă cefalee după 60 de zile de la debutul bolii, dintre care 8,4% au raportat cefalee semnificativ chiar și după 180 de zile.

Tulburările de somn și fatigabilitatea sunt cele mai persistente simptome care afectează viața de zi cu zi a pacienților cu sindromul long COVID-19 [37]. Insomnia este întâlnită la peste 27.4-49.6% pacienți, iar somnolența la 35.8% pacienți. Calitatea inferioară a somnului a fost asociată cu niveluri crescute de depresie și anxietate la pacienții post COVID-19 [38]. De asemenea, pacienții cu sindrom long COVID-19 raportează dificultăți mai mari de a adormi la ora dorită și de a se trezi la ora dorită [39]. La unii pacienți, tulburările de somn au fost prezente chiar și după 12 luni după suportarea infecției Covid-19, cu impact negativ asupra calității vieții.

Este ferm stabilit că incidența simptomelor depresive și anxioase în populația generală a crescut de la debutul pandemiei [28], la fel și după COVID-19 [32]. Depresia și anxietatea sunt întâlnite la 12.9% și respectiv 19.1% dintre pacienții care suferă de sindromul long COVID-19, mai ales din cauza spitalizării sau a tulburărilor cognitive [33, 45]. Se determină că tulburările de anxietate sunt mai răspândite decât tulburările afective [34]. Unii autori au sugerat că depresia și anxietatea pot fi mai mult ca rezultate ale severității bolii și al traumei psihologice în urma pandemiei decât ca rezultat al infecției virale [35]. Când comparăm pacienții infectați cu COVID-19 cu sau fără simptome de depresie și anxietate, teste imagistice prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) au arătat atrofia zonelor cerebrale responsabile de procesarea emoțiilor și memoriei. Astfel, este clar că anxietatea și depresia prezintă consecințe semnificative pe termen lung [36].

Concluzii.

Sindromul long COVID-19 este o afecțiune complexă cu simptome heterogene prelungite. Studiul nostru sugerează prezența în simptomatologia neurologică a sindromului long Covid-19 a

fatigabilității, tulburărilor cognitive, dereglărilor de somn, cefaleei, anxietății și depresiei. Persistența simptomatologiei pe termen îndelungat evidențiază importanța unei abordări holistice și continue pentru a înțelege mai bine impactul acestei boli asupra sănătății și stabilirea unui management corespunzător.

Bibliografie.

1. Tenforde, M.W., et. al. 2020. *Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network* - United States, march-June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 69 (30), 993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
2. Huang, Y., Pinto, M.D., Borelli, J.L., et al. *COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: Looking for clarity in the haze of the pandemic.* medRxiv. Published online March 5, 2021:2021.03.03.2125208doi: 10.1101/2021.03.03.21252086
3. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE. Accessed June 29, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
4. WH. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*, 6 October 2021. Published October 6, 2021. Accessed October 15, 2021. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
5. Davis, H.E., Assaf, G.S., McCorkell, L., et al. *Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact.* bioRxiv. Published online December 26, 2020:2020.12.24.20248802. doi:10.1101/2020.12.24.20248802
6. Marshall, M., 2020. *The lasting misery of coronavirus long-haulers.* *Nature* 585 (7825), 339–341.
7. Nalbandian, A., et. al. 2021. *Postacute COVID-19 syndrome.* *Nat. Med.* 27 (4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
8. Guedj, E., Campion, 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.* *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 48 (9), 2823–2833
9. Yong, S.J., 2021. *Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments.* *Infectious Diseases* 53 (10), 737–754
10. Sartori, A.C., Vance, D.E., Slater, L.Z., Crowe, M., 2012. *The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research.* *J. Neurosci. Nurs.* 44 (4), 206–217. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182527690>
11. Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, et al. *Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling.* medRxiv [Preprint] (2022). doi: 10.1101/2022.08.09.22278592
12. Ballering A, van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. *Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study.* *Lancet* (2022) 400:452–61. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4
13. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJC, Shikotra A, et al. *Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study.* *Lancet Respir Med* (2022) 10:761–75. doi: 10.1016/S2213-2600(22) 00127-8
14. Mackay A. *A paradigm for post-Covid-19 fatigue syndrome analogous to ME/ CFS.* *Front Neurol* (2021) 12:701419/BIBTEX. doi: 10.3389/FNEUR.2021.701419/ BIBTEX
15. Kenny G, McCann K, O'Brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, et al. *Identification of distinct long COVID clinical phenotypes through cluster analysis of self-reported symptoms.* *Open Forum Infect Dis* (2022) 9(4):ofac060. doi: 10.1093/ofid/ ofac060
16. Calabria M, Garcia-Sa ´nchez C, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. *Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms.* *J Neurol* (2022) 269:3990–9. doi: 10.1007/S00415-022-11141-8
17. Jason, L.A., Islam, M.F., Conroy, K., Cotler, J., Torres, C., Johnson, M., Mabie, B., 2021. *COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS.* *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 9 (2), 59–68
18. Johnsen, S., Sattler, S.M., Miskowiak, K.W., et al. *Descriptive analysis of long COVID sequela identified in a multidisciplinary clinic serving hospitalised and nonhospitalised patients.* *ERJ Open Res.* Published online April 29, 2021:00205-02021. doi:10.1183/23120541.00205-2021
19. Jacobson, K.B., Rao, M., Bonilla, H., et al. *Patients with uncomplicated COVID-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale during a global pandemic.* *Clin Infect Dis.* Published online February 7, 2021. doi:10.1093/cid/ciab103
20. Orrù, G., Bertelloni, D., Diolaiuti, F., Mucci, F., Di Giuseppe, M., Biella, M., Gemignani, A., Ciacchini, R., Conversano, C., 2021. *Long-COVID syndrome? A study on the persistence of neurological, psychological and physiological symptoms.* *Healthcare (Basel).* 9 (5), 575. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050575>
21. Wiech M, Chrosicki P, Swatler J, Stepnik D, De Biasi S, Hampel M, et al. *Remodeling of T cell dynamics during long COVID is dependent on severity of SARS-coV-2 infection.* *Front Immunol.* (2022) 13:886431/ BIBTEX. doi: 10.3389/fimmu.2022.886431
22. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. *COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience.* *PloS One.* (2021) 16:e0246590. doi: 10.1371/ JOURNAL.PONE.0246590
23. Hopkins, C., Surda, P., Whitehead, E., Kumar, B.N., 2020. *Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational*

- cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 49 (1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8>
24. Taboada, M., Moreno, E., Carinena, ~ A., Rey, T., Pita-Romero, R., Leal, S., Sanduende, Y., Rodríguez, A., Nieto, C., Vilas, E., Ochoa, M., Cid, M., Seoane-Pillado, T., 2021. *Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients.* *Br. J. Anaesth.* 126 (3), e110–e113. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.007>
 25. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. *Brain imaging before and after COVID-19 in UK Biobank.* *bioRxiv.* Published online June 15, 2021:2021.06.11.21258690. doi: 10.1101/2021.06.11.21258690. Lee, M.-H., Perl, D.P., Nair, G., Li, W., M
 26. Lee, M.-H., Perl, D.P., Nair, G., Li, W., Maric, D., Murray, H., Dodd, S.J., Koretsky, A.P., Watts, J.A., Cheung, V., Masliah, E., Horkayne-Szakaly, I., Jones, R., Stram, M.N., Moncur, J., Hefti, M., Folkerth, R.D., Nath, A., 2021. *Microvascular injury in the brains of patients with covid-19.* *N. Engl. J. Med.* 384 (5), 481–483. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>
 27. Libby, P., Lüscher, T., 2020. *COVID-19 is, in the end, an endothelial disease.* *Eur. Heart J.* 41 (32), 3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
 28. Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L.M.W., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., McIntyre, R.S., 2020. *Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review.* *J. Affect. Disord.* 277, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>
 29. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, Harriott AM, Garcia-Azor in D, Labastida- Ramirez A, et al. *Long COVID headache.* *J Headache Pain.* (2022) 23:1–12. doi: 10.1186/s10194-022-01450-8
 30. Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. *Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios.* *Headache.* (2021) 61:1277–80. doi: 10.1111/HEAD.14197
 31. Trigo J, García-Azor in D, Planchuelo-Go´mez A, Martínez-P´ias E, Talavera B, Hernández-Pérez I, et al. *Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study.* *J Headache Pain.* (2020) 21. doi: 10.1186/S10194-020-01165-8
 32. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azor in D, Arendt-Nielsen L, et al. *Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature.* *Eur J Neurol.* (2021) 28:3820–5. doi: 10.1111/ene.15040
 33. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. *LongCOVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19.* *Thorax.* (2021) 76:396–8. doi: 10.1136/THORAXJNL-2020-215818
 34. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA.* *Lancet Psychiatry.* (2021) 8:130–40. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
 35. Caspersen IH, Magnus P, Trogstad L. *Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort.* *Eur J Epidemiol.* (2022) 37:539–48. doi: 10.1007/S10654-022-00847-8
 36. Da Costa BA, Silva L, Mendes M, Karmann I, Campos B, Nogueira M, et al. *Anxiety and depression are associated with limbic atrophy and severe disruption of brain functional connectivity after mild COVID-19 infection (S21.007).* *J Alzheimer’s Dis* (2023) 96(4):1711–20. doi: 10.3233/JAD-230632
 37. Efsthathiou V, Stefanou MI, Demetriou M, Siafakas N, Makris M, Tsigoulis G, et al. *Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review).* *Exp Ther Med.* (2022) 23(5):363. doi: 10.3892/ETM.2022.11290
 38. Nowakowski, S.; Kokonda, M.; Sultana, R.; Duong, B.B.; Nagy, S.E.; Zaidan, M.F.; Baig, M.M.; Grigg, B.V.; Seashore, J.; Deer, R.R. *Association between sleep quality and mental health among patients at a post-COVID-19 recovery clinic.* *Brain Sci.* 2022, 12, 586
 39. Goldstein, C.A.; Kagan, D.; Rizvydeen, M.; Warshaw, S.; Troost, J.P.; Burgess, H.J. *The possibility of circadian rhythm disruption in long COVID.* *Brain Behav. Immun. Health.* 2022, 23, 100476.
 40. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. *A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS).* *Clin Rev Allergy Immunol.* Published online February 20, 2021. doi:10.1007/s12016-021-08848-3
 41. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale K, et al. *Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults.* *Nat Med.* (2022) 28:1706–14. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w
 42. Chen C, Hauptert S, Zimmermann L, Shi X, Fritsche L, Mukherjee B. *Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review.* *J Infect Dis.* (2022) 226:1593–607. doi: 10.1093/infdis/jiac136
 43. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. *Attributes and predictors of long COVID.* *Nat Med.* 2021;27:626–631.
 44. Mehndru S, Merad M. *Pathological sequelae of long-haul COVID.* *Nat Immunol* (2022) 23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y
 45. Merikanto I, Dauvilliers Y, Chung F, Wing YK, de Gennaro L, Holzinger B, et al. *Sleep symptoms are essential features of long-COVID - comparing healthy controls with COVID-19 cases of different severity in the international COVID sleep study (ICOSS-II).* *J Sleep Res* (2022) 32(1):e13754. doi: 10.1111/jsr.13754
 46. Yin, J.X.; Agbana, Y.L.; Sun, Z.S.; Fei, S.W.; Zhao, H.Q.; Zhou, X.N.; Chen, J.H.; Kasheghe, K. *Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: A systematic review and meta-analysis.* *Infect. Dis. Poverty* 2023, 12, 43
 47. Lai, Y.J.; Liu, S.H.; Manachevakul, S.; Lee, T.A.; Kuo, C.T.; Bello, D. *Biomarkers in long COVID-19: A systematic review.* *Front. Med.* 2023, 10, 1085988