



Elenchi dei contenuti disponibili su ScienceDirect

## Rivista di microbiologia, immunologia e infezione

homepage della rivista: [www.e-jmii.com](http://www.e-jmii.com)

## Aspetti neurologici e psichiatrici del COVID lungo tra gli operatori sanitari vaccinati: una valutazione della prevalenza e dei bias di segnalazione

Yi Chun Chen<sup>UN,B</sup>, Cheng-Hsun Chiu<sup>C,D,e</sup>, Chih-Jung Chen<sup>C,D,e,\*</sup><sup>UN</sup>Dipartimento di Neurologia, Chang Gung Memorial Hospital Linkou Medical Center e Facoltà di Medicina, Chang Gung University, 333, Taoyuan, Taiwan<sup>B</sup>Centro per la demenza, Ospedale commemorativo di Taoyuan Chang Gung, 333, Taoyuan, Taiwan<sup>C</sup>Divisione di malattie infettive pediatriche, Dipartimenti di pediatria, Chang Gung Memorial Hospital, 333, Taoyuan, Taiwan<sup>D</sup>Scuola di Medicina, Facoltà di Medicina, Università di Chang Gung, 333, Taoyuan, Taiwan<sup>E</sup>Centro di ricerca sulle malattie infettive molecolari, Chang Gung Memorial Hospital, 333, Taoyuan, Taiwan

## INFORMAZIONI SULL'ARTICOLO

Parole chiave:  
 COVID lungo  
 operatori sanitari  
 Sintomatologia  
 Variante di Omicron  
 Impatto della vaccinazione

## ASTRATTO

**Sfondo:** Questo studio ha valutato la prevalenza e la gravità dei sintomi neurologici e psichiatrici prolungati del COVID tra gli operatori sanitari (OS) in base al loro stato di COVID-19, con l'obiettivo di chiarire le complessità associate alle sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2.

**Metodi:** Una cohorte di 467 operatori sanitari di un ospedale universitario nel nord di Taiwan, che avevano ricevuto almeno tre dosi di vaccino contro il COVID-19, è stata sottoposta a indagine per la presenza di sintomi prolungati di COVID-19. I partecipanti sono stati suddivisi in gruppi sintomatici (n = 224), asintomatici (n = 21) e assenti di COVID-19 (n = 222) sulla base di criteri diagnostici che includevano risposte a questionari, cartelle cliniche e dati sugli anticorpi anti-nucleoproteine.

Attraverso un set completo di questionari, sintomi, disfunzioni mnemoniche, ansia e depressione sono stati rigorosamente valutati e analizzati statisticamente per i confronti di gruppo.

**Risultati:** Nonostante la meticolosa raccolta dei dati, lo studio non ha rivelato differenze statisticamente significative nella gravità dei sintomi neurologici e psichiatrici del COVID-19 prolungato nei gruppi con stato di COVID-19. Sono state osservate tendenze degne di nota, tra cui un aumento dei casi di problemi di memoria con peggioramento nel tempo, livelli di ansia elevati nei casi sintomatici e sottili indicatori di maggiore gravità della depressione in questo sottogruppo. I risultati hanno sottolineato la natura multifattoriale delle manifestazioni del COVID-19 prolungato e l'impatto della storia di COVID-19 sui sintomi riferiti.

**Conclusione:** Lo studio ha evidenziato potenziali bias nella segnalazione dei sintomi che potrebbero amplificare le stime di prevalenza del COVID a lungo termine. Sebbene la solida metodologia abbia fatto luce sui diversi profili di salute degli operatori sanitari, la ricerca futura dovrebbe concentrarsi su modelli longitudinali e misure diagnostiche oggettive per fornire valutazioni più accurate del peso del COVID a lungo termine.

## 1. Introduzione

Le conseguenze a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2, comunemente identificate come sequele post-acute di SARS-CoV-2 o COVID lungo, comprendono sintomi persistenti che durano 2 e 3 mesi dopo la fase acuta di COVID-19, secondo le definizioni rispettivamente dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dei Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) negli Stati Uniti.<sup>1,2</sup> Sebbene inizialmente si pensasse che colpisce principalmente l'apparato respiratorio, si è scoperto che il COVID-19 provoca problemi di salute duraturi che colpiscono diversi sistemi di organi.<sup>3,4</sup> L'esplorazione di questi effetti estesi sulla salute pubblica è fondamentale, ma è complicata da potenziali distorsioni introdotte durante la progettazione dello studio, che possono portare a risultati fuorvianti o

incidenze gonfiate di COVID lungo.

Una sfida significativa nello studio del COVID lungo è la diversità dei sintomi e delle esperienze dei pazienti. I pazienti riferiscono un'ampia gamma di sintomi, tra cui affaticamento, dispnea, dolori articolari e deficit cognitivi, spesso definiti colloquialmente "nebbia cerebrale".<sup>5</sup> Questa diversità richiede criteri di inclusione ampi nella ricerca, introducendo inavvertitamente una variabilità difficile da controllare. Una potenziale sfida è il bias di selezione, che può sorgere quando i campioni di studio non riescono a rappresentare la popolazione più ampia. Gli studi potrebbero includere in modo sproporzionato gruppi demografici più propensi a richiedere cure post-acute, come gli anziani, i soggetti con COVID-19 più grave e quelli con patologie preesistenti, distorcendo così i risultati e limitandone l'applicabilità.

\* Autore corrispondente. Divisione di malattie infettive pediatriche, Dipartimenti di pediatria, Chang Gung Memorial Hospital, 333, Taoyuan, Taiwan. Indirizzo e-mail: [chinjung@cgmh.org.tw](mailto:chinjung@cgmh.org.tw) (C.-J. Chen).

<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2025.06.002>

Ricevuto il 3 dicembre 2024; Ricevuto in forma rivista il 1º giugno 2025; Accettato il 20 giugno 2025

Disponibile online il 23 giugno 2025

1684-1182/© 2025 Taiwan Society of Microbiology. Pubblicato da Elsevier Taiwan LLC. Questo è un articolo open access con licenza CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

dei risultati alla popolazione generale.<sup>6</sup>

I tassi di prevalenza del COVID lungo hanno mostrato variabilità regionale.<sup>7</sup> In Nord America, gli studi hanno segnalato prevalenze che vanno dal 10% al 30% tra gli individui in via di guarigione dalla forma acuta di COVID-19.<sup>1,8,9</sup> Analogamente, le stime in Europa hanno indicato prevalenze che in alcuni paesi raggiungono anche il 30%.<sup>10,11</sup> Studi condotti in altre regioni, tra cui l'Asia, hanno suggerito una prevalenza compresa tra il 10% e il 20%.<sup>11,12</sup> Queste divergenze sottolineano l'importanza di considerare le disparità regionali e l'impatto delle diverse misure di sanità pubblica e delle infrastrutture sanitarie.

Taiwan è rimasta relativamente indenne dalla pandemia di COVID-19 fino alla comparsa della variante Omicron nell'aprile 2022. La risposta rapida ed efficace della sanità pubblica, supportata da un sistema sanitario resiliente e da ampie campagne di vaccinazione, ha svolto un ruolo fondamentale nel ridurre al minimo il numero di casi gravi e le relative complicazioni.<sup>13,14</sup> Date le circostanze uniche di quest'isola, l'impatto del COVID lungo sulla popolazione di Taiwan rimane incerto. Abbiamo condotto un'indagine per indagare la prevalenza e la gravità di 19 sintomi neurologici e psichiatrici del COVID lungo, tra cui problemi di memoria, ansia e depressione, tra gli operatori sanitari (OS) durante l'epidemia di Omicron a Taiwan.

## 2. Metodi

### 2.1. Dichiarazione etica

Il protocollo dello studio è stato esaminato e approvato dal Comitato Etico per la Ricerca del Chang Gung Memorial Hospital nel 2021 (n. 202100410B0C602). I partecipanti hanno firmato il consenso informato al momento dell'arruolamento. Tutti gli esperimenti di questo studio sono stati condotti nel rispetto delle linee guida e delle normative vigenti.

### 2.2. Disegno dello studio

Durante la pandemia di COVID-19, abbiamo progettato uno studio per analizzare in modo prospettico la risposta sierologica e la reattogenicità dell'immunizzazione contro SARS-CoV-2 in un ospedale universitario nel nord di Taiwan.<sup>15</sup> In questo studio, 710 operatori sanitari sono stati sottoposti a vaccini anti-COVID-19 di diverse piattaforme, con schedule omologhe o miste. Prima dell'inizio dell'epidemia di Omicron nell'aprile 2022, tutti i partecipanti avevano ricevuto tre dosi di vaccino anti-COVID-19 e alcuni avevano iniziato a ricevere la quarta dose. Sei mesi dopo l'inizio dell'epidemia di Omicron, abbiamo studiato la prevalenza e la gravità di una varietà di sintomi correlati al COVID lungo utilizzando questa cohorte. È stata condotta un'intervista basata su un questionario tra i partecipanti per raccogliere informazioni sui sintomi potenzialmente correlati al COVID lungo.

### 2.3. Partecipanti

Tra i 710 partecipanti inizialmente arruolati nello studio, un questionario valido era disponibile per 467 soggetti (65,8%) tra ottobre 2022 e febbraio 2023. Rispetto ai 243 soggetti senza questionario, i soggetti arruolati nel lungo sondaggio COVID hanno avuto incidenze più elevate di diagnosi di COVID-19 (57,4% contro 35,3%,  $P < 0,0001$ , Tabella supplementare 1) e immunizzazione con una dose aggiuntiva (4a dose) di vaccini COVID-19 (49,0% contro 25,5%,  $P < 0,0001$ ). Non è stata identificata alcuna differenza significativa nelle distribuzioni di genere, età e programmi delle tre dosi principali del vaccino COVID-19.

### 2.4. Stato COVID-19 nei partecipanti

Lo stato di COVID-19 dei partecipanti è stato determinato attraverso una combinazione di risposte al questionario, revisioni delle cartelle cliniche e dati sugli anticorpi antinucleoproteina (anti-N). La diagnosi di laboratorio di COVID-19 è stata confermata tramite test antigenici rapidi positivi, test di reazione a catena della polimerasi (PCR) o risultati di coltura virale. Nell'ambito di uno studio di immunogenicità

Nel monitoraggio di dosi multiple di vaccino contro il COVID-19, sono stati raccolti campioni di sangue sia prima di ogni somministrazione di vaccino che 30 giorni dopo l'immunizzazione. È stato utilizzato il test anticorpale anti-N sierico per identificare l'infezione da SARS-CoV-2, poiché nessuno dei vaccini contro il COVID-19 distribuiti a Taiwan conteneva nucleoproteina o il suo acido nucleico (Tabella 1).

I partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi in base al loro stato di COVID-19.

1. **COVID-19 sintomatico:** Gli individui sono stati classificati come sintomatici se la loro diagnosi era riportata tramite questionari e/o documentata nelle loro cartelle cliniche.
2. **COVID-19 asintomatico:** Questa categoria includeva individui che non avevano segnalato sintomi di COVID-19 e non avevano una diagnosi registrata nella loro cartella clinica, ma presentavano anticorpi anti-N positivi nel siero, indicativi di infezione da SARS-CoV-2.

Tabella 1

Dati demografici e storia delle vaccinazioni contro il COVID-19 di 467 operatori sanitari classificati in base allo stato di COVID-19.

	Assenza di COVID-19 N = 222	Asintomatico COVID 19 N = 21	Sintomatico COVID 19 N = 224	P
Genere femminile, n (%)	158 (71,2)	16 (76,2)	160 (71,4)	0,8873
Età in anni, media $\pm$ SD	42,2 $\pm$ 11,1	48,9 $\pm$ 9,31	42,5 $\pm$ 10,9	0,0265
Categoria di lavoro				0,6209
personale infermieristico	64 (28,8)	5 (23,8)	66 (29,5)	
Medici	45 (20,3)	4 (19,1)	49 (21,9)	
<b>Medico</b>	34 (15,3)	2 (9,52)	37 (16,5)	
tecnologi e terapisti				
Personale di ricerca	32 (14,4)	1 (4,76)	20 (8,93)	
Amministrativo e personale dirigente	21 (9,46)	5 (23,8)	21 (9,38)	
Personale di supporto	14 (6,31)	3 (14,3)	20 (8,93)	
Esterilizzato e esterno	7 (3,15)	1 (4,76)	6 (2,68)	
appaltatori				
Farmacista	5 (2,25)	0 (0)	5 (2,23)	
Giorni dal COVID-19 diagnosi				0,3245
Significare $\pm$ standard deviazione		137,2 $\pm$ 44,2	126,5 $\pm$ 68,6	
Mediana (intervallo)		141,0 (28-204)	117,0 (3-274)	
UN Dosi primarie 3 di COVID 19 vaccini, n (%)				0,3431
AAB	19 (8,56)	0 (0)	17 (7,59)	
AAG	7 (3,15)	0 (0)	13 (5,80)	
AAM	79 (35,6)	11 (52,4)	96 (42,9)	
AMB	5 (2,25)	0 (0)	5 (2,23)	
AMG	7 (3,15)	0 (0)	4 (1,79)	
AMM	58 (26,13)	5 (23,8)	60 (26,8)	
MMB	0 (0)	0 (0)	2 (0,89)	
MMG	3 (1,35)	0 (0)	2 (0,89)	
MMM	44 (19,8)	5 (23,8)	25 (11,2)	
4a dose di COVID-19 vaccino, n (%)				0,0012
Medigen	15 (6,76)	0 (0)	6 (2,68)	
Moderna	77 (34,7)	7 (33,3)	43 (19,2)	
Moderna BA1 <sup>b</sup>	11 (4,95)	2 (9,52)	17 (7,59)	
Novavax	4 (1,80)	1 (4,76)	8 (3,57)	
Pfizer-BioNTech	23 (10,36)	1 (4,76)	14 (6,25)	
Non immunizzato	92 (41,4)	10 (47,6)	136 (60,7)	

Abbreviazioni: DS, deviazione standard.

Le lettere maiuscole rappresentano i produttori del vaccino contro il COVID-19: A per il vaccino a vettore adenovirale Astra-Zeneca, B per il vaccino a mRNA Pfizer-BioNTech, G per il vaccino a subunità proteica Medigen e M per il vaccino a mRNA Moderna.

<sup>b</sup>Vaccino bivalente Moderna.

**3. Assenza di COVID-19:** I partecipanti sono stati classificati come senza storia di COVID-19 se non avevano una diagnosi di COVID-19 documentata nelle loro cartelle cliniche, non avevano segnalato alcuna malattia COVID-19 nel questionario e presentavano risultati negativi per gli anticorpi anti-N in tutti i campioni di siero disponibili.

## 2.5. Questionari

Lo studio ha utilizzato un set completo di questionari per valutare l'impatto a lungo termine del COVID-19 sui partecipanti. Questi questionari consistevano in quattro parti principali, dettagliate in [Tabella supplementare 2](#).

### 2.5.1. Parte 1: valutazione generale dei sintomi

Questa sezione includeva 19 item che valutavano i sintomi neurologici e non neurologici frequentemente riferiti dalle persone affette da COVID lungo. Ogni sintomo è stato valutato per la sua gravità in due periodi distinti: gli ultimi tre mesi e i tre mesi precedenti. I partecipanti hanno valutato la gravità dei sintomi su una scala da 0 a 10, dove 0 indicava l'assenza del sintomo e 10 indicava la forma più grave, che comprometteva significativamente le attività quotidiane e richiedeva assistenza.

### 2.5.2. Parte 2: valutazione della disfunzione della memoria

La seconda parte comprendeva una serie di 19 domande a risposta sì/no, pensate per identificare potenziali disfunzioni mnemoniche. Queste domande miravano a rilevare la frequenza e l'impatto dei disturbi mnemonici associati al COVID prolungato.

### 2.5.3. Parte 3: valutazione dell'ansia

Per misurare la gravità dell'ansia, lo studio ha utilizzato la scala GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder).<sup>16,17</sup> Questo strumento ampiamente riconosciuto e convalidato viene utilizzato per esaminare, diagnosticare e valutare la gravità del disturbo d'ansia generalizzato tra i partecipanti.

### 2.5.4. Parte 4: valutazione della depressione

La quarta sezione si è concentrata sulla valutazione della depressione mediante il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).<sup>18</sup> Questo strumento diagnostico è comunemente utilizzato per valutare la presenza e la gravità della depressione. Il PHQ-9 facilita l'identificazione dei disturbi depressivi attraverso l'autovalutazione dei partecipanti, che comprende umore, interesse per le attività e funzionamento generale.

## 2.6. Analisi statistica

Nell'analizzare i dati demografici e l'immunizzazione da COVID-19 tra tre gruppi di soggetti, le differenze di gruppo per le variabili categoriali sono state testate utilizzando il test del chi-quadrato e, per le variabili continue, è stata utilizzata l'ANOVA. Per analizzare la gravità dei sintomi, la gravità di ciascun sintomo è stata categorizzata come assente (0), lieve (1-5) e grave (6-10), e le frequenze sono state confrontate tra i gruppi utilizzando il test del chi-quadrato. È stato applicato un modello misto per misure ripetute per confrontare i punteggi numerici dei sintomi aggiustati per il tempo (immediato rispetto a tre mesi prima). L'incidenza di problemi legati alla memoria è stata tabulata per l'analisi della disfunzione della memoria e le differenze di gruppo sono state analizzate utilizzando il test del chi-quadrato per identificare variazioni significative nei problemi di memoria. Per l'analisi della gravità di ansia e depressione, sono stati utilizzati rispettivamente i punteggi GAD-7 e i punteggi PHQ-9 per valutare la gravità di ansia e depressione. I punteggi medi sono stati calcolati e confrontati tra i gruppi utilizzando l'ANOVA, mentre la distribuzione delle categorie di gravità dell'ansia (minima, lieve, moderata, grave) è stata confrontata utilizzando il test del chi-quadrato. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SAS versione 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) e un valore  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## 3. Risultati

### 3.1. Caratteristiche dei soggetti ([Tabella 1](#))

Dei 467 operatori sanitari (OS) che hanno compilato questionari validi, 224 (47,1%) soggetti presentavano COVID-19 sintomatico, 21 (4,41%) COVID-19 asintomatico e 222 (47,5%) non avevano ricevuto una diagnosi di COVID-19. La maggior parte dei soggetti era di sesso femminile (334, 71,5%). L'età media era significativamente più alta nel gruppo asintomatico rispetto agli altri due gruppi ( $P=0,0265$ ). I soggetti con COVID-19 asintomatico e sintomatico avevano intervalli simili dalla diagnosi di COVID-19 ( $P=0,3245$ ). Per quanto riguarda la vaccinazione primaria con tre dosi, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi ( $P=0,3431$ ), sebbene siano stati riportati diversi schemi vaccinali misti (ad esempio, AAM, AMM, MMM). Tuttavia, si sono osservate variazioni significative tra i gruppi per la quarta dose del vaccino contro il COVID-19 ( $P = 0,0012$ ), con una percentuale significativa del gruppo sintomatico rimasto non immunizzato (60,7%).

### 3.2. Gravità dei sintomi COVID lunghi selezionati ([Tabelle 2 e 3](#))

Abbiamo esaminato la gravità di 19 sintomi riferiti dai soggetti. In primo luogo, la gravità di ciascun sintomo è stata classificata come assente (punteggio 0), lieve (punteggio 1-5) o grave (punteggio 6-10), e la frequenza di queste categorie è stata confrontata tra i tre gruppi di soggetti ([Tabella 2](#)). L'analisi ha dimostrato che, sebbene gli individui sintomatici tendessero ad avere sintomi più gravi, queste differenze non erano statisticamente significative per la maggior parte dei sintomi. Tuttavia, grave affaticamento e difficoltà di concentrazione erano notevolmente più elevati negli individui sintomatici (rispettivamente 8,48% e 1,34%), sebbene questo fosse solo al limite della significatività (rispettivamente  $P = 0,0557$  e  $0,0613$ ). Altri sintomi come mal di testa ( $P = 0,9019$ ), debolezza muscolare ( $P = 0,1460$ ) e incontinenza o stitichezza ( $P=0,9054$ ) non ha mostrato differenze significative.

Il secondo metodo di analisi prevedeva il confronto dei punteggi numerici utilizzando un modello misto di misure ripetute aggiustate per la tempistica ([Tabella 3](#)). È importante sottolineare che non sono state rilevate differenze significative nei punteggi di gravità per nessuno dei 19 sintomi confrontando il gruppo COVID-19 sintomatico con gli altri due gruppi. Tuttavia, molti sintomi hanno mostrato significativi effetti temporali, indicando sintomi più gravi al momento della risposta al questionario rispetto a tre mesi prima.

### 3.3. Disturbi legati alla memoria ([Tabella 4](#))

I dati da [Tabella 4](#) rivela l'incidenza di disturbi legati alla memoria tra gli operatori sanitari classificati in base allo stato di COVID-19 negli ultimi tre mesi. Nonostante le tendenze indichino un aumento delle segnalazioni di problemi di memoria negli individui sintomatici, la maggior parte delle differenze non ha raggiunto la significatività statistica. L'unica eccezione è stata che i problemi di memoria sono peggiorati nel tempo nel 24,6% degli individui sintomatici rispetto all'11,7% nel gruppo senza COVID-19 e al 14,3% nel gruppo asintomatico ( $P = 0,0015$ ). Tuttavia, non vi è stata alcuna differenza di prevalenza nell'aver avuto problemi di memoria negli ultimi tre mesi ( $P = 0,0762$ ). Nessun altro dominio cognitivo ha mostrato differenze di prevalenza negli individui sintomatici, come difficoltà a ricordare eventi recenti, difficoltà a riconoscere persone familiari e a perdersi, difficoltà a riconoscere persone familiari e a perdersi nel quartiere.

### 3.4. Ansia ([Tabella 5](#))

La gravità dell'ansia è stata misurata utilizzando la scala GAD-7. I punteggi medi indicavano livelli di ansia leggermente più elevati negli individui sintomatici (2,13,  $\pm 3,02$ ) rispetto a quelli senza COVID-19 (2,09,  $\pm 3,32$ ) e il gruppo asintomatico (1,10,  $\pm 1,64$ ); tuttavia, queste differenze non erano statisticamente significative ( $P=0,3437$ ). I livelli di ansia stratificati per punteggi hanno mostrato che la maggior parte dei partecipanti sperimentava un'ansia minima (80,8%.

Tabella 2

Incidenza e gravità dei 19 sintomi lunghi del COVID tra gli operatori sanitari, classificati in base al loro stato di COVID-19.

Articolo	Gravità punto	Assenza di COVID-19 N = 222	COVID- asintomatico N = 21	COVID sintomatico N = 224	P
Fatica	1-5	33,3%	33,3%	31,7%	0,0557
	6-10	2,25%	4,76%	8,48%	
Vertigini	1-5	16,2%	9,52%	19,6%	0,7278
	6-10	2,25%	0	1,79%	
Mal di testa	1-5	23,9%	19,1%	25,0%	0,9019
	6-10	1,80%	0	2,68%	
Perdita dell'olfatto	1-5	2,70%	4,76%	6,25%	0,3775
	6-10	0,90%	0	1,34%	
Perdita di gusto	1-5	2,25%	0	6,70%	0,1322
	6-10	0,45%	0	0,89%	
<b>Sensazione di formicolio o pizzicore</b>	1-5	4,95%	9,52%	8,93%	0,4478
	6-10	1,35%	0	1,34%	
Ridotto senso del tatto	1-5	4,05%	0	5,80%	0,5849
	6-10	0	0	0	
Dolore muscolare	1-5	11,3%	14,3%	13,0%	0,4678
	6-10	1,80%	4,76%	4,02%	
Debolezza muscolare	1-5	8,11%	9,52%	9,82%	0,1460
	6-10	0	4,76%	0,45%	
Disturbo dell'equilibrio	1-5	6,31%	0	5,80%	0,6986
	6-10	0	0	0	
Incontinenza o stitichezza	1-5	3,15%	0	4,02%	0,9054
	6-10	0	0	0	
Sentirsi giù o ansiosi	1-5	17,1%	9,52%	15,2%	0,4585
	6-10	0,90%	0	3,13%	
Allucinazione	1-5	0,90%	0	1,34%	1.0000
	6-10	0	0	0	
Tremore/Movimento involontario	1-5	2,25%	0	2,68%	0,9343
	6-10	0,45%	0	0	
Disfunzione cognitiva (capacità di pensiero, memoria, organizzazione, elaborazione)	1-5	0	0	1,79%	0,2166
	6-10	8,56%	4,76%	13,4%	
Disfunzione della comunicazione cognitiva	1-5	3,15%	0	1,79%	0,5442
	6-10	0	0	0,89%	
Problemi di linguaggio o di scrittura	1-5	4,50%	0	5,36%	0,6058
	6-10	0	0	0,89%	
Difficile concentrarsi	1-5	9,46%	0	15,6%	0,0613
	6-10	0,45%	0	1,34%	
Declino della memoria	1-5	15,8%	9,52%	21,4%	0,3509
	6-10	1,35%	0	2,23%	

Tabella 3

Confronto dei punteggi di gravità per 19 sintomi COVID prolungati tra 467 operatori sanitari, classificati in base allo stato di COVID-19. Le stime sono state aggiustate per la variabile temporale utilizzando un modello misto a misure ripetute.

Elemento sintomo	Infezione asintomatica vs. COVID-19 sintomatico			Assenza di COVID vs. COVID-19 sintomatico			Variabile temporale, presente vs. tre mesi prima					
	Stima	Standard errore	T	P	Stima	Standard errore	T	P	Stima	Standard errore	T	P
Fatica	-0,2289	0,4323	-0,53	0,5967-0,3002	0,1794		-1,67	0,0949	0,0139	0,0039	3,54	0,0004
Vertigini	-0,4258-0,4258-1,44	0,1519-0,0427	0,1232				-0,35	0,7291	0,0107	0,0034	3,17	0,0016
Mal di testa	-0,4444	0,3184	-1,40	0,1635-0,0256	0,1323		-0,19	0,8468	0,0137	0,0038	3,57	0,0004
Perdita dell'olfatto	-0,2317	0,2548	-0,91	0,3638-0,1177	0,1057		-1,11	0,2663	0,0064	0,0028	2,25	0,0246
Perdita del gusto	-0,2128	0,1873	-1,14	0,2564-0,1236	0,0777		-1,59	0,1124	0,0060	0,0030	2,01	0,0453
<b>Sensazione di formicolio o pizzicore</b>	-0,0457	0,2059	-0,22	0,8244-0,0378	0,0854		-0,44	0,6584	0,0038	0,0038	1,01	0,3152
Riduzione del senso del tatto Dolore muscolare	-0,1326	0,1335	-0,99	0,3213-0,0394	0,0554		-0,71	0,4780	0,0058	0,0019	3,00	0,0028
Debolezza muscolare	0,1262	0,3151	0,40	0,6889	-0,1515	0,1308	-1,16	0,2471	0,0186	0,0058	3,19	0,0015
Disturbo dell'equilibrio	0,2270	0,1859	1,22	0,2226	-0,0276	0,0771	-0,36	0,7207	0,0085	0,0042	2,03	0,0432
Incontinenza o stitichezza	-0,1438	0,1545	-0,93	0,3525	0,0063	0,0641	0,10	0,9224	0,0036	0,0018	2,01	0,0449
Sensazione di depressione o ansia	-0,1032	0,1041	-0,99	0,3219-0,0566	0,0432		-1,31	0,1903	0,0040	0,0028	1,43	0,1526
Allucinazioni	-0,4418	0,2943	-1,50	0,1341-0,1175	0,1221		-0,96	0,3368	0,0195	0,0169	2,81	0,0051
Tremore/Movimento involontario	-0,0179	0,0455	-0,39	0,6950	0,0034	0,0189	0,8581		0,0000	0,0011	0,00	1,0000
Disfunzione cognitiva (capacità di pensare, memoria, organizzazione, elaborazione)	-0,0350	0,1117	-0,31	0,7543	0,0566	0,0463	1,22	0,2223	0,0007	0,0014	0,55	0,5854
Problemi di linguaggio o di scrittura	-0,1997	0,2222	-0,90	0,3692-0,1267	0,0922		-1,37	0,1699	0,0330	0,0081	4,06	<0,0001
Difficile concentrarsi	-0,3013	0,2294	-1,31	0,1897-0,0390	0,0952		-0,41	0,6826	0,0871	0,0169	5,15	<0,0001
Declino della memoria	-0,1354	0,1587	-0,85	0,3938-0,0573	0,0658		-0,87	0,3842	0,0208	0,0082	2,55	0,0111
	-0,2946	0,2039	-1,44	0,1491-0,0874	0,0846		-1,03	0,3020	0,0670	0,0216	3,10	0,0020
	-0,3318	0,2559	-1,30	0,1954-0,0300	0,1063		-0,28	0,7776	0,2197	0,0443	4,96	<0,0001

Abbreviazione: Std., errore standard.

Tabella 4

Incidenza di vari disturbi legati alla memoria tra soggetti con diverso stato di COVID-19.

Rispondere "sì" a il seguente problemi	Assenza di COVID N = 222	Asintomatico COVID 19 N = 21	Sintomatico COVID 19 N = 224	P
Ne hai qualcuno? memoria problemi?	15,8%	0	17,9%	0,0762
Abbi la tua memoria problemi peggiato nel corso tempo?	12,2%	4,76%	12,5%	0,7299
La tua memoria è peggio di quando tu eri un studente?	46,9%	38,1%	51,3%	0,3928
La tua memoria è peggio di dieci anni fa?	45,5%	42,9%	53,6%	0,1917
La tua memoria è peggio di cinque anni fa?	38,7%	33,3%	42,9%	0,5753
La tua memoria è peggio di due anni fa?	25,2%	19,1%	31,7%	0,2155
La tua memoria è peggio di sei mesi fa?	11,7%	14,3%	24,6%	<b>0,0015</b>
La tua memoria è peggio rispetto a altre persone della stessa età?	9,01%	4,76%	11,6%	0,5716
Hai esperienza vita quotidiana difficoltà dovute a in declino memoria?	8,11%	4,76%	8,04%	1.000
Lo trovi? difficile da ricorda di recente eventi?	6,31%	0	11,6%	0,0635
Lo trovi? difficile da Ricordare conversazioni da pochi giorni fa?	12,2%	4,76%	13,0%	0,6884
Lo trovi? difficile da Ricordare appuntamenti da qualche giorno fa?	6,76%	0	8,93%	0,3633
Lo trovi? difficile da riconoscere familiare persone?	6,31%	0	2,23%	0,0951
Lo trovi? difficile da ricorda dove hai posizionato degli oggetti?	9,01%	4,76%	12,5%	0,4497
Perdi oggetti? più facilmente di Prima?	10,8%	4,76%	13,8%	0,4209
Ti perdi? intorno al tuo quartiere?	1,80%	4,76%	0,45%	0,0953
Lo trovi? difficile da ricorda due o tre articoli da acquistare quando si fa shopping?	3,60%	0	5,80%	0,4779
Lo trovi? difficile da ricordati di girare togliere il gas o luci?	5,86%	0	3,57%	0,4412

Tabella 4(continua)

Rispondere "sì" a il seguente problemi	Assenza di COVID N = 222	Asintomatico COVID 19 N = 21	Sintomatico COVID 19 N = 224	P
Lo trovi? difficile da ricorda il numeri di telefono di i tuoi figli (o membri della famiglia)?	5,41%	0	5,36%	0,8193

sintomatico, 79,3% assenza, 90,5% asintomatico;  $P=0,9107$ ). Anche elementi specifici di ansia, come sentirsi nervosi e preoccuparsi eccessivamente, non hanno rivelato differenze significative (ad esempio, sentirsi nervosi, ansiosi o tesi,  $P=0,9292$ ; non essere in grado di smettere o controllare la preoccupazione,  $P=0,2051$ ).

### 3.5. Depressione (Tabella 6)

La gravità della depressione, valutata utilizzando i punteggi PHQ-9, non ha mostrato differenze significative tra i gruppi asintomatici, in assenza di COVID-19 e sintomatici di COVID-19 ( $P=0,1632$ ). Tuttavia, sono state osservate alcune tendenze degne di nota. Una percentuale maggiore di individui asintomatici è stata classificata come avente punteggi di depressione normali (52%) rispetto a quelli senza COVID-19 (45,5%) e individui sintomatici (36,6%). Mentre la depressione minima era comune in tutti i gruppi, le categorie da lievi a gravi sono state segnalate più frequentemente tra gli individui sintomatici. In particolare, la depressione moderata era assente nel gruppo asintomatico ma presente nel 5,86% di quelli senza COVID-19 e nel 4,02% del gruppo sintomatico. L'unica differenza significativa è stata identificata nella voce "difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno, o dormire troppo" tra i gruppi ( $P=0,0377$ ), con gli individui sintomatici che segnalavano questi problemi più frequentemente. Altri sintomi, come scarso interesse o piacere nel fare le cose e sentirsi più depressi o senza speranza, hanno mostrato tendenze di maggiore gravità negli individui sintomatici, ma non erano statisticamente significativi.

### 3.6. Correlazione tra il momento della diagnosi di COVID-19 e la gravità dei sintomi (Tabella 7)

Sono state determinate le correlazioni tra i giorni trascorsi dalla diagnosi di COVID-19 e la gravità di vari sintomi prolungati del COVID-19, tra cui ansia (GAD-7) e depressione (PHQ-9), in 224 soggetti con COVID-19 sintomatico. I risultati hanno rivelato che, a parte i "problemi di linguaggio o scrittura", non sono state identificate correlazioni significative. È interessante notare che i "problemi di linguaggio o scrittura" hanno mostrato una correlazione positiva statisticamente significativa, indicando una potenziale associazione tra questo sintomo e la durata della diagnosi iniziale di COVID-19.

## 4. Discussion

Questo studio mirava a valutare la prevalenza e la gravità dei sintomi prolungati del COVID tra gli operatori sanitari, classificandoli in base al loro stato di COVID-19: sintomatici, asintomatici e senza storia di COVID-19. Nonostante la meticolosa metodologia impiegata, l'assenza di associazioni sostanziali tra la diagnosi di COVID-19 e tassi più elevati della maggior parte dei sintomi prolungati del COVID nel nostro set di dati solleva considerazioni interessanti. L'osservazione mette in discussione l'ipotesi che la sola diagnosi di COVID-19 sia inevitabilmente correlata a tassi elevati di sintomi prolungati del COVID-19.

Analizzando i dati, lo studio non ha rilevato differenze statisticamente significative nella gravità dei sintomi prolungati comuni del COVID nei diversi gruppi di pazienti affetti da COVID-19. Sebbene gli individui sintomatici abbiano riportato un numero leggermente maggiore di casi di grave affaticamento e difficoltà di concentrazione, questi risultati sono rimasti appena al di sotto della significatività statistica ( $P=0,0557$ ).

Tabella 5

Gravità dell'ansia tra 467 operatori sanitari con diverso stato di COVID-19 a Taiwan, utilizzando il questionario a 7 item sul disturbo d'ansia generalizzato (GAD-7).

GAD-7	Assenza di COVID N = 222	Asintomatico COVID 19 N = 21	Sintomatico COVID 19 N = 224	P
Somma dei punteggi.	2.09±3.32	1.10±1.64	2.13±3.02	0,3437
Significare±SD	14 (6.31)	0 (0)	11 (4.91)	0,5908
Somma dei punteggi≥8, N (%)				0,9107
Livelli di ansia, stratificato da punteggi sommati				
Minimo (Punteggio 0-4), n (%)	176 (79,3)	19 (90,5)	181 (80,8)	
Lieve (Punteggio 5-9), n (%)	37 (16,7)	2 (9.52)	36 (16.1)	
Moderato (Punteggio 10-14), n (%)	6 (2.70)	0 (0)	6 (2,68)	
Grave (punteggio ≥15), n (%)	3 (1.35)	0 (0)	1 (0,45)	
Articolo rispettivo				
Mi sento nervoso, ansioso, o su bordo				0,9292
Per niente, n (%)	142 (64.0)	12 (54.1)	143 (65,8)	
Diversi giorni, n (%)	68 (30.6)	9 (42,9)	72 (32.1)	
Più della metà i giorni, n (%)	7 (3.15)	0 (0)	5 (2.23)	
Quasi ogni giorno, n (%)	5 (2,25)	0 (0)	4 (1,79)	
Non essere in grado di fermare o controllare preoccupante				0,2051
Per niente, n (%)	170 (76,6)	21 (100)	177 (79,0)	
Diversi giorni, n (%)	42 (18,9)	0 (0)	40 (17,9)	
Più della metà i giorni, n (%)	6 (2.70)	0 (0)	6 (2,68)	
Quasi ogni giorno, n (%)	4 (1,80)	0 (0)	1 (0,45)	
Altre preoccupante molto riguardo cose diverse				0,7148
Per niente, n (%)	159 (71,6)	17 (81.0)	1477 (65.6)	
Diversi giorni, n (%)	49 (22.1)	4 (19.1)	63 (28.1)	
Più della metà i giorni, n (%)	10 (4,50)	0 (0)	11 (4,91)	
Quasi ogni giorno, n (%)	4 (1,80)	0 (0)	3 (1.34)	
Difficoltà a rilassarsi				0,9683
Per niente, n (%)	146 (65,8)	16 (76,2)	143 (63,8)	
Diversi giorni, n (%)	58 (26,1)	5 (23,8)	61 (27.2)	
Più della metà i giorni, n (%)	13 (5,86)	0 (0)	14 (6,25)	
Quasi ogni giorno, n (%)	5 (2,25)	0 (0)	6 (2,68)	
Essere così irrequieto che è difficile stare fermi				0,9283
Per niente, n (%)	178 (80,2)	19 (90,5)	181 (80,8)	
Diversi giorni, n (%)	38 (17,1)	2 (9.52)	39 (17.4)	
Più della metà i giorni, n (%)	4 (1,80)	0 (0)	3 (1.34)	
Quasi ogni giorno, n (%)	2 (0,90)	0 (0)	1 (0,45)	
Diventare facilmente infastidito o irritabile				0,7153
Per niente, n (%)	169 (76,1)	18 (85,7)	159 (71,0)	
Diversi giorni, n (%)	41 (18,5)	3 (14.3)	55 (24,6)	

Tabella 5(continua)

GAD-7	Assenza di COVID N = 222	Asintomatico COVID 19 N = 21	Sintomatico COVID 19 N = 224	P
Più della metà i giorni, n (%)	7 (3,15)	0 (0)	6 (2,68)	
Quasi ogni giorno, n (%)	5 (2,25)	0 (0)	4 (1,79)	
Sentirsi spaventati come se qualcosa di terribile potrebbe succedere				0,7934
Per niente, n (%)	180 (81,1)	20 (95,2)	184 (82,1)	
Diversi giorni, n (%)	33 (14,9)	1 (4,76)	33 (14,7)	
Più della metà i giorni, n (%)	6 (2,70)	0 (0)	6 (2,68)	
Quasi ogni giorno, n (%)	3 (1,35)	0 (0)	1 (0,45)	

Punteggi: Per niente (0); Diversi giorni (+1); Più della metà dei giorni (+2); Quasi tutti i giorni (+3).

e 0,0613, rispettivamente, Tabella 2). Inoltre, la maggior parte dei sintomi, tra cui mal di testa, debolezza muscolare e incontinenza, non hanno mostrato variazioni sostanziali tra i gruppi ( $P > 0,05$ ). L'assenza di associazione tra diagnosi di COVID-19 e COVID lungo è stata ulteriormente supportata dalla scoperta che il tempo trascorso dalla diagnosi di COVID-19 non ha influenzato la gravità della maggior parte dei sintomi del COVID lungo.

Un aspetto chiave per comprendere il pieno impatto del COVID-19 è l'identificazione dei casi asintomatici. Questi individui, che non manifestano sintomi evidenti durante la fase acuta dell'infezione, rappresentano un segmento cruciale nello studio del COVID-19 lungo. In particolare, comprendere la prevalenza e la natura dei sintomi del COVID-19 lungo nei casi asintomatici può fornire informazioni sul reale impatto della condizione e sui potenziali bias nella segnalazione dei sintomi. Nel nostro studio, abbiamo osservato un'incidenza relativamente inferiore di sintomi multipli del COVID-19 lungo tra gli individui asintomatici rispetto alle loro controparti sintomatiche. Sebbene il numero di casi fosse relativamente basso per le infezioni asintomatiche, questa discrepanza suggerisce che la prevalenza e la gravità del COVID-19 lungo possano essere sovrastimate a causa di bias nella segnalazione. Gli individui che hanno manifestato COVID-19 sintomatico potrebbero essere più consapevoli e propensi a segnalare sintomi persistenti grazie alla conoscenza della propria storia di COVID-19. Al contrario, gli individui asintomatici potrebbero non attribuire sintomi vaghi o lievi a un'infezione pregressa, il che porta a una minore incidenza segnalata di sintomi del COVID-19 lungo all'interno di questo gruppo.

Nonostante il solido framework utilizzato, che include questionari dettagliati e test sierologici oggettivi, i risultati dello studio hanno suggerito che l'interpretazione dei sintomi del COVID lungo fosse complessa. La somiglianza nei disturbi legati alla memoria e nei livelli di ansia tra i diversi gruppi con storia di COVID-19 ha ulteriormente rafforzato l'idea che i bias di segnalazione possano influenzare la prevalenza percepita del COVID lungo. Un risultato degno di nota includeva la presenza di disturbi del sonno marginalmente significativi tra i partecipanti sintomatici ( $P = 0,0377$ ) e le tendenze che mostrano sintomi più gravi di depressione, evidenziano la difficoltà di comprendere le manifestazioni prolungate del COVID sulla base di resoconti soggettivi.

In questo studio, che ha coinvolto 467 partecipanti, sono stati valutati meticolosamente i tassi di incidenza dei sintomi prolungati del COVID. Data un'incidenza presunta di COVID prolungato superiore al 10%, come riportato in letteratura,<sup>11,19</sup> la dimensione del campione di 224 e 222 soggetti in due bracci principali (sintomatici e senza storia di COVID-19) dovrebbe teoricamente offrire una potenza sufficiente per rilevare differenze significative, se esistenti. Pertanto, la dimensione relativamente modesta del campione non dovrebbe rendere intrinsecamente insignificanti i confronti, in particolare se si considera la meticolosa raccolta dei dati e la presunta dimensione dell'effetto delle incidenze prolungate di COVID.

Tuttavia, l'apparente impatto limitato del COVID lungo in questa coorte merita un'attenta interpretazione. È fondamentale considerare che questa particolare coorte potrebbe differire sostanzialmente dalle popolazioni studiate in precedenti ricerche sul COVID lungo. In particolare, tutti i partecipanti a questo studio

Tabella 6

Gravità della depressione tra 467 operatori sanitari con diverso stato di COVID-19 a Taiwan, utilizzando la domanda del Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9).

PHQ-9	punto	Asintomatico COVID 19 N = 21	Assenza di COVID N = 222	Sintomatico COVID 19 N = 224	P
Somma dei punteggi, media±SD		1.10±1.51	2.62±4.14	2.78±3.74	0,1632
Normale	0	52%	45,5%	36,6%	0,3833
Depressione minima	1-4	42,9%	33,3%	41,1%	
Depressione lieve	5-9	4,76%	14,0%	16,1%	
Depressione moderata	10-14	0	5,86%	4,02%	
Depressione moderatamente grave	15-19	0	0,45%	1,79%	
Depressione grave	20-27	0	0,9%	0,45%	
Articolo rispettivo					
Poco interesse o piacere nel fare le cose	0	81,0%	70,3%	66,5%	0,8590
	1	19,1%	23,9%	28,1%	
	2	0	1,35%	0,89%	
	3	0	4,50%	4,46%	
Sentirsi giù, depressi o senza speranza	0	85,7%	72,1%	75,0%	0,8511
	1	14,3%	25,2%	23,2%	
	2	0	0,90%	0,45%	
	3	0	1,80%	1,34%	
Difficoltà ad addormentarsi o a rimanere addormentati, oppure dormire troppo	0	76,2%	71,6%	61,6%	0,0377
	1	23,8%	18,9%	31,3%	
	2	0	2,25%	3,57%	
	3	0	7,21%	3,57%	
Sentirsi stanchi o avere poca energia	0	66,7%	52,3%	48,2%	0,6509
	1	33,3%	36,0%	40,6%	
	2	0	2,70%	3,57%	
	3	0	9,01%	3,13%	
Scarso appetito o eccesso di cibo	0	90,5%	82,0%	73,7%	0,3687
	1	9,52%	14,9%	21,9%	
	2	0	0,90%	0,89%	
	3	0	2,25%	3,57%	
Sentirsi male con se stessi, sentirsi un fallimento o aver deluso se stessi o la propria famiglia	0	100,0%	78,8%	82,1%	0,4187
	1	0	17,12%	14,7%	
	2	0	1,35%	1,34%	
	3	0	2,70%	1,79%	
Difficoltà a concentrarsi su cose come leggere il giornale o guardare la televisione	0	95,2%	84,2%	82,6%	0,8802
	1	4,76%	13,5%	15,2%	
	2	0	0,90%	0,89%	
	3	0	1,35%	1,34%	
Muoversi o parlare così lentamente che altre persone avrebbero potuto notarlo O essere così irrequieto o irrequieto perché ti sei mosso molto più del solito	0	95,2%	88,7%	88,4%	0,6374
	1	4,76%	7,66%	9,82%	
	2	0	0	1,79%	
	3	0	0	0	
Pensieri che sarebbe meglio morire o farsi del male	0	100,0%	94,6%	94,2%	1.000
	1	0	4,05%	4,46%	
	2	0	0,45%	0,45%	
	3	0	0,90%	0,89%	

Punto.

0 Per niente.

1 Diversi giorni.

2 Più della metà dei giorni. 3

Quasi tutti i giorni.

Abbreviazione: SD, deviazione standard.

Erano operatori sanitari che avevano ricevuto almeno tre dosi di vaccino contro il COVID-19 (alcuni addirittura quattro dosi) prima dell'inizio dell'epidemia della variante Omicron a Taiwan. La ricerca suggerisce che la variante Omicron tende a causare una malattia meno grave rispetto al ceppo originale di SARS-CoV-2.<sup>20,21</sup> L'ampia copertura vaccinale e la natura più lieve delle infezioni da Omicron potrebbero spiegare la somiglianza osservata nei tassi di sintomi prolungati di COVID nei vari gruppi con storia di COVID-19.

#### 4.1 Limitazioni dello studio

Nonostante i punti di forza del nostro studio, vi sono diverse limitazioni da considerare. In primo luogo, l'affidamento a dati auto-riportati potrebbe introdurre un bias di richiamo, in particolare per i sintomi valutati retrospettivamente. La disparità nelle caratteristiche dei partecipanti tra soggetti inclusi ed esclusi potrebbe introdurre un bias di selezione, influendo sulla rappresentatività dei risultati e potenzialmente confondendo gli esiti dello studio. In secondo luogo, il campione

comprendeva operatori sanitari di un singolo ospedale universitario nel nord di Taiwan, il che potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati ad altre popolazioni. Inoltre, il disegno trasversale fornisce un'istantanea piuttosto che una prospettiva longitudinale, impedendoci di stabilire un nesso di causalità tra COVID-19 e sintomi COVID prolungati. Infine, l'assenza di un gruppo di controllo di soggetti non operatori sanitari implica che i fattori occupazionali che influenzano la prevalenza dei sintomi riferiti non possano essere distinti.

#### 5. Conclusion

Sebbene il nostro studio confermi la presenza di sintomi COVID-19 di lunga durata tra gli operatori sanitari, i risultati evidenziano significativi bias che potrebbero falsare le stime di prevalenza. Questo studio evidenzia la necessità di una valutazione critica dei resoconti soggettivi e sottolinea l'importanza di utilizzare metodologie solide e standardizzate per determinare con precisione il reale impatto del COVID-19 di lunga durata. La ricerca futura dovrebbe includere studi longitudinali.

Tabella 7

Correlazioni tra i giorni trascorsi dalla diagnosi di COVID-19 e il punteggio di vari sintomi prolungati del COVID, ansia (GAD-7) e depressione (PHQ-9) in 224 soggetti con COVID-19 sintomatico.

Sintomo	Metodo Spearman		Metodo Kendall	
	R	P valore	R	P valore
Fatica	-0,03678	0,5840-0,02813 0,5796		
Vertigini	-0,10511	0,1176-0,08351 0,1150		
Mal di testa	0,00473	0,9440	0,00429	0,9346
Perdita dell'olfatto	-0,06556	0,3287-0,05316 0,3261		
Perdita del gusto	-0,01952	0,7714-0,01445 0,7899		
<b>Sensazione di formicolio o pizzicore</b>	-0,03616	0,5904-0,02910 0,5898		
Riduzione del senso del tatto Dolore	-0,09262	0,1671-0,07438 0,1712		
muscolare	-0,10518	0,1165-0,08396 0,1143		
Debolezza muscolare	-0,02846	0,6718-0,02153 0,6903		
Disturbo dell'equilibrio	-0,07924	0,2375-0,06473 0,2332		
Inkontinenza o stitichezza	0,02361	0,7253	0,01859	0,7330
Sensazione di depressione o ansia	-0,01690	0,8014-0,01391 0,7931		
Allucinazioni	-0,02106	0,7540-0,01721 0,7536		
Tremore/Movimento involontario	-0,07188	0,2841-0,05897 0,2820		
Disfunzione cognitiva (pensiero capacità, memoria, organizzazione, elaborazione)	0,06332	0,3455	0,05135	0,3373
Comunicazione cognitiva disfunzione	0,01840	0,7842	0,01482	0,7861
Problemi di linguaggio o di scrittura	0,14730	0,0275	0,11993	0,0276
Difficoltà di concentrazione	-0,02289	0,7333-0,01703 0,7501		
Declino della memoria	-0,01909	0,7768-0,01294 0,8066		
Punteggio GAD-7	-0,00120	0,9858-0,00113 0,9817		
Punteggio PHQ-9	0,01671	0,8036	0,01196	0,8049

Progetti con protocolli di follow-up standardizzati e utilizzo di criteri diagnostici sia soggettivi che oggettivi per fornire stime più accurate del COVID lungo.

L'integrazione di queste considerazioni sarà fondamentale per generare dati affidabili utili a orientare le strategie cliniche e di salute pubblica.

#### Dichiarazione di contributo di paternità CRediT

**Yi Chun Chen:** Scrittura: bozza originale, metodologia, analisi formale. **Cheng Hsun Chiu:** Scrittura: revisione e modifica, indagine, concettualizzazione. **Chih-Jung Chen:** Scrittura – revisione e editing, amministrazione del progetto, indagine, analisi formale, cura dei dati, concettualizzazione.

#### Disponibilità dei dati

I dati grezzi dei questionari di COVID-19 lunghi dei partecipanti possono essere scaricati da <https://1drv.ms/f/s!Aoh-bMMfe01QhuMGg0PW5obtMfdabg?e=fyl8SD>.

#### Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

#### Riconoscimento

Gli autori riconoscono il supporto finanziario di Chang Gung

Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan. I grant ID sono CORPG3L0171 e CORPG3L0172. Lo studio è stato parzialmente finanziato anche dal Consiglio Nazionale per la Scienza e la Tecnologia di Taiwan. I grant ID sono NBRPG3M0011 e NBRPG3M0012.

#### Appendice A. Dati supplementari

I dati supplementari a questo articolo possono essere trovati online all'indirizzo <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2025.06.002>.

#### Riferimenti

1. Nozioni di base sul COVID. CDC. Disponibile da: [https://www.cdc.gov/covid/long-term-effetti/?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effetti/index.html](https://www.cdc.gov/covid/long-term-effetti/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effetti/index.html) [consultato il 2 dicembre 2024].
2. Soriano JB et al. Definizione di caso clinico della condizione post-COVID-19 mediante consenso Delphi. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e102-e107.
3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Sindrome post-acuta da COVID-19. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615.
4. Venkatesan P. Linee guida NICE sul COVID lungo. *Lancet Respir Med.* 2021;9:129.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gruppo GAC. 19 PACS. Sintomi persistenti nei pazienti dopo COVID-19 acuto. *JAMA.* 2020;324(6):603-605.
6. Peña-Gil C, González-Salvado V, Figueiras-Bellot J. Insufficienza cardiaca aguda. L'urgenza cardiologica per eccellenza. *Rev Espaola Cardiol.* 2022;75(1):9-11.
7. Natarajan A, Shetty A, Delanerolle G, et al. Una revisione sistematica e meta-analisi dei sintomi prolungati del COVID. *Sistema Rev.* 2023;12(1):88.
8. Blanchflower DG, Bryson A. Long COVID negli Stati Uniti. *PLoS One.* 2023;18(11):e0292672.
9. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. Sviluppo di una definizione di sequele post-acute dell'infezione da SARS-CoV-2. *JAMA.* 2023;329(22):1934-1946.
10. Sintomi COVID prolungati auto-riportati, Regno Unito - Office for National Statistics Disponibile da: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidsymptomsuk/10 luglio 2023> [consultato il 2 dicembre 2024].
11. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C et al. Prevalenza ed effetti a lungo termine sulla salute del Long Covid tra le popolazioni ospedalizzate e non ospedalizzate: una revisione sistematica e una meta-analisi. *eClinicalMedicine.* 2023;55: 101762.
12. Huang C, Huang L, Wang Y et al. Conseguenze a 6 mesi del COVID-19 nei pazienti dimessi dall'ospedale: uno studio di coorte. *Lancetta.* 2021;397(10270):220-232.
13. Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Risposta al COVID-19 a Taiwan. *JAMA.* 2020;323(14): 1341-1342.
14. Lai CC, Lee PI, Hsueh PR. Come Taiwan ha risposto al COVID-19 e come il COVID-19 ha colpito Taiwan, 2020-2022. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(3): 433-441.
15. Lin MR, Huang CG, Chiu CH, Chen CJ. Valutazione delle strategie vaccinali tra gli operatori sanitari durante l'epidemia di COVID-19 a Taiwan. *Vaccini.* 2024; 12(9):1057.
16. Stein MB, Sareen J. Disturbo d'ansia generalizzato. *N Engl J Med.* 2015;373(21): 2059-2068.
17. Mossman SA, Luft MJ, Schroeder HK et al. La scala a 7 item per il disturbo d'ansia generalizzato negli adolescenti con disturbo d'ansia generalizzato: individuazione e validazione del segnale. *Ann Clin Psichiatra.* 2017;29(4):227-234A.
18. Lewis B, Benedetti A, Thombs BD, , Collaboration DepressSD (DEPRESSD), Riehm KE, Saadat N. Accuratezza del Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) per lo screening per rilevare la depressione maggiore: meta-analisi dei dati dei singoli partecipanti. *BMJ.* 2019;365: I1476.
19. Hoshijima H, Mihara T, Seki H, Hyuga S, Kuratani N, Shiga T. Incidenza di sequele post-acute a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2 correlate al dolore e ad altri sintomi: una revisione sistematica e una meta-analisi. *PLoS One.* 2023;18(11): e0250909.
20. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, et al. Efficacia dei vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna contro il COVID-19 tra gli adulti ospedalizzati di età≥65 anni - Stati Uniti, gennaio-marzo 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(18): 674-679.
21. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributi e fattori predittivi del COVID lungo. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631.