



# SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

7

**Rapporto ARS**  
giugno 2024

Collana dei *Rapporti Ars*, n. 7, 25 giugno 2024

Direttore responsabile: Lucia Turco

Firenze, Agenzia regionale di sanità della Toscana

Registrazione Rea Camera di commercio di Firenze n. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze n. 6111 del 12/02/2020

ISSN stampa: 2974-6175

ISSN on-line: 2974-6183

# Sintomi long COVID-like in Toscana: studio di prevalenza

Autori:

**Mario Bruschi, Marco Del Riccio, Claudia Biagi, Chiara Lorini, Patrizio Zanobini, Guglielmo Bonaccorsi** - DSS-UniFi

**Paolo Francesconi, Francesco Profili** - ARS Toscana

L'indagine è stata svolta nell'ambito del Progetto esecutivo CCM 2021 "Analisi e strategie di risposta agli effetti a lungo termine dell'infezione COVID-19 (Long-COVID)", ente capofila Istituto superiore di sanità

# INDICE

<b>Executive Summary</b>	<b>5</b>
<b>1. Introduzione</b>	<b>6</b>
1.1 Cos'è il long COVID?	6
1.2 Le definizioni attualmente in uso	8
1.3 Il contesto epidemiologico europeo ed italiano	10
1.4 Il ricorso ai servizi sanitari	12
1.5 Lo scopo dell'indagine	12
<b>2. Metodi</b>	<b>13</b>
2.1 La progettazione dell'indagine	13
2.2 Popolazione in studio	14
2.3 I sintomi indagati	15
2.4 Analisi statistiche effettuate	16
<b>3. Risultati</b>	<b>17</b>
3.1 La descrizione del campione e confronto con la popolazione toscana	22
3.2 Campione analizzato	24
3.3 I sintomi	26
3.3.1 Focus sui soggetti senza patologie croniche	36
3.3.2 Focus sui soggetti con malattie croniche	42
<b>4. Discussione</b>	<b>51</b>
<b>5. Conclusioni</b>	<b>56</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>57</b>
<b><i>Supplementary material</i></b>	<b>59</b>

## EXECUTIVE SUMMARY

Nonostante il long COVID interessi circa il 10% delle persone infettate da SARS-CoV-2, con 65 milioni di individui nel mondo e più di 200 sintomi ad esso associati, la prevalenza di questi sintomi nella popolazione europea non è ancora del tutto chiara. L'obiettivo di questa indagine, condotta dall'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana e dal Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università degli Studi di Firenze, è stato pertanto quello di stimare la prevalenza dei sintomi associati al long COVID in un campione rappresentativo di popolazione residente in Toscana.

Svoltosi tra dicembre 2023 e gennaio 2024 e realizzato mediante interviste telefoniche assistite da computer (CATI), lo studio ha raccolto informazioni su stato di salute e pregresse infezioni da COVID-19, oltre che a ulteriori dati su 33 sintomi associabili a long COVID sperimentati nei sei mesi precedenti l'intervista. Seguendo la definizione OMS di long COVID, è stata stimata la prevalenza dei sintomi tra i partecipanti COVID-19 e non-COVID-19, stratificando per sottogruppi (assenza o presenza di malattie croniche) e per tempo trascorso dall'ultima malattia. Per valutare le associazioni dei sintomi sono stati utilizzati Odds Ratio aggiustati per età e sesso (aOR), con intervalli di confidenza (IC) al 95% e, per i sintomi significativamente più prevalenti, anche il rischio attribuibile di popolazione (RAP).

Su 1.876 intervistati, 1.013 hanno riferito di aver avuto la COVID-19 almeno una volta. Questo gruppo ha evidenziato una prevalenza significativamente più alta di: affaticamento 12,8% (10,8-14,9%) vs 8,9% (6,9-11,0%), aOR 1,6 (1,2-2,2), RAP 21,7%; difficoltà a concentrarsi 5,5% (4,1-6,9%) vs 2,4% (1,3-3,5%), aOR 2,2 (1,3-3,8), RAP 31,5%; eruzioni cutanee 4,5% (3,3-5,8%) vs 2,4% (1,3-3,5%), aOR 1,9 (1,1-3,3), RAP 27,4%; mal di gola 2,9% (1,8-3,9%) vs 1,5% (0,6-2,4%), OR 2,1 (1,0-4,2), RAP 30,3%. La prevalenza e gli aOR per questi sintomi sono risultati più alti in chi ha avuto la COVID-19 da poco, con valori che, dopo un anno, raggiungono livelli paragonabili a quelli del gruppo di controllo. I risultati sono sovrapponibili anche stratificando per malattie croniche.

Lo studio ha mostrato una prevalenza dei sintomi associabili a long COVID coerente con quanto descritto in letteratura ed ha evidenziato un'attenuazione degli effetti di tale sintomatologia nel tempo. Viste le limitate conoscenze cliniche ed epidemiologiche disponibili, una sorveglianza continua e rafforzata del long COVID risulta essenziale in termini di sanità pubblica, per garantire una corretta pianificazione sanitaria e seguire l'evolversi della patologia nel tempo.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Cos'è il long COVID?

Dopo alcuni anni dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2, diventa sempre più evidente che alcune persone colpite da COVID-19 non si riprendono completamente dopo le prime settimane di sintomi acuti. Molti continuano a sperimentare sintomi persistenti, che variano anche notevolmente nella loro durata e gravità, impedendo un completo ritorno alla normalità. Questa condizione di persistenza dei sintomi, che può riguardare soggetti di qualunque età e con varia severità della fase acuta di malattia, è stata riconosciuta a livello mondiale come una entità clinica specifica, denominata come Post COVID-19 condition (PCC) o long COVID (ICD-10: U09.9) (1)(2).

Il long COVID presenta un quadro complesso, che colpisce organi e apparati diversi ed è caratterizzato da una serie di sintomi disparati, accomunati spesso da effetti profondamente debilitanti nei pazienti colpiti. Molti soggetti riportano una profonda astenia e/o dispnea. Sebbene questi sintomi siano quelli più frequentemente associati a questa condizione, si stima però che i sintomi riconducibili al long COVID siano addirittura più di 200, con una notevole variabilità clinica tra individui.

Tra i sintomi più frequenti descritti vi sono sintomi a carico dell'apparato cardiocircolatorio, dei polmoni, del sistema immunitario, del pancreas, del tratto gastrointestinale, del sistema nervoso, dei reni, della milza, del fegato e del sistema riproduttivo. Molto frequenti, oltre che debilitanti, sono anche i sintomi neurologici e cognitivi, come la perdita di memoria, vertigini, disturbi sensomotori, parestesia e l'annebbiamento mentale o "brain fog", un generale deterioramento delle facoltà cognitive.

Molto spesso questa sintomatologia, seppur estremamente eterogenea, è accomunata dal fatto di causare un complesso ritorno alla normalità dopo la malattia, con conseguenti ripercussioni in termini di natura sociale ed economica.

In particolari categorie a rischio infatti, come ad esempio pazienti fragili e anziani, il long COVID può addirittura compromettere in maniera significativa funzionalità e autonomia nelle attività quotidiane.

I rischi però non sono limitati solo a queste categorie, come evidenzia anche un precedente studio di ARS che mette in relazione diabete mellito e long COVID, e dove si registrano effetti a lungo termine anche in soggetti più giovani e generalmente con minori comorbidità (3).

Anche la fascia di popolazione in età pediatrica è interessata dal long COVID. La tipologia dei sintomi e la loro intensità e frequenza si discostano però da quanto descritto per la popolazione adulta, con un andamento della malattia in generale più favorevole. Seppur relativamente poco frequente, sono state descritte forme caratterizzate da un quadro, definito sindrome infiammatoria multisistemica (Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), caratterizzate da una prognosi non favorevole, specie se non identificate tempestivamente(4).

Tabella 1. Manifestazioni generali e organo-specifiche nell'adulto (adattata da ISS)

Manifestazioni generali	
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Fatica persistente/Astenia</li> <li>o Stanchezza eccessiva</li> <li>o Febbre</li> <li>o Debolezza muscolare</li> <li>o Dolori diffusi</li> <li>o Mialgie</li> <li>o Artralgie</li> <li>o Peggioramento dello stato di salute percepito</li> <li>o Anoressia, riduzione dell'appetito</li> <li>o Sarcopenia</li> </ul>	
Manifestazioni organo-specifiche	
<p>Polmonari</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dispnea/Affanno</li> <li>o Tosse persistente</li> </ul> <p>Cardiovascolari</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Senso di oppressione toracica</li> <li>o Dolore toracico</li> <li>o Palpitazioni</li> <li>o Tachicardia</li> <li>o Aritmie</li> <li>o Variazione della pressione arteriosa</li> </ul> <p>Gastrointestinali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dolori addominali</li> <li>o Nausea</li> <li>o Vomito</li> <li>o Diarrea</li> <li>o Dispepsia</li> <li>o Eruttazione</li> <li>o Reflusso gastroesofageo</li> <li>o Distensione addominale</li> </ul> <p>Otorinolaringoiatriche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Acufeni</li> <li>o Otagia</li> <li>o Mal di gola (faringodinia)</li> <li>o Difficoltà a deglutire (disfagia)</li> <li>o Disfonia</li> </ul> <p>Dermatologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Eritema pernio</li> <li>o Eruzioni papulo-squamose</li> <li>o Rash morbilliformi</li> <li>o Eruzioni orticaroidi</li> <li>o Alopecia</li> </ul> <p>Ematologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Tromboembolismo</li> </ul> <p>Renali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ematuria e proteinuria (nefropatia)</li> </ul> <p>Endocrine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Diabete mellito di nuova insorgenza e tiroidite subacuta</li> </ul>	<p>Psichiatriche/ psicologiche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Depressione</li> <li>o Ansia</li> <li>o Sindrome da stress post-traumatico (PTSD)</li> <li>o Sintomi ossessivo-compulsivi</li> <li>o Delirium (negli anziani)</li> <li>o Psicosi</li> </ul> <p>Neurologiche</p> <p><i>Manifestazioni del sistema nervoso centrale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Cefalea (spesso refrattaria agli antidolorifici)</li> <li>o Deterioramento cognitivo (annebbiamento cerebrale o brain fog)</li> <li>o Difficoltà di concentrazione e attenzione</li> <li>o Problemi di memoria</li> <li>o Difficoltà nelle funzioni esecutive</li> <li>o Vertigini</li> <li>o Disturbi del sonno</li> <li>o Disautonomia (ipotensione ortostatica)</li> </ul> <p><i>Manifestazioni del sistema nervoso periferico</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Formicolio e intorpidimento (neuropatie periferiche)</li> <li>o Perdita di gusto e olfatto</li> </ul> <p><i>Manifestazioni neurologiche rare</i> (complicanze della fase acuta dell'infezione COVID-19 che potrebbero comportare un danno neurologico permanente)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Eventi cerebrovascolari acuti (ictus ischemico/emorragico)</li> <li>o Crisi epilettiche</li> <li>o Meningite/encefalite</li> <li>o Mielopatia/mielite</li> <li>o Sindrome di Guillain-Barré, di Miller Fisher, polinevriti craniche, malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale</li> </ul>

## SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

A distanza di ormai quasi quattro anni dallo scoppio della pandemia, molti passi avanti sono stati fatti per identificare i meccanismi sottostanti al long COVID anche se molto ancora resta da chiarire. Tra le evidenze scientifiche, ci sono crescenti prove a sostegno di un danno diretto agli organi causato dal virus, e si evidenzia anche la possibile implicazione di una risposta immunitaria innata, caratterizzata dal rilascio di citochine infiammatorie, e dallo sviluppo di uno stato pro-coagulativo.

Resta ancora oggetto di studio, però, perché solo alcuni pazienti sviluppano il long COVID. Fattori come il sesso femminile e l'ospedalizzazione sembrano essere coinvolti, e a confermarlo vi sono anche recenti studi in merito, anche se resta ancora da chiarire con esattezza come il ruolo di queste e altre variabili (vaccinazione, tipo di variante di SARS-CoV-2 contratta e comorbidità) moduli l'insorgenza e la gravità della patologia(5,6).

### 1.2 Le definizioni attualmente in uso

Parte delle incertezze legate al long COVID, specialmente nei primi anni della pandemia, derivano dal fatto che ancora oggi non esiste una definizione univoca per questa patologia (7).

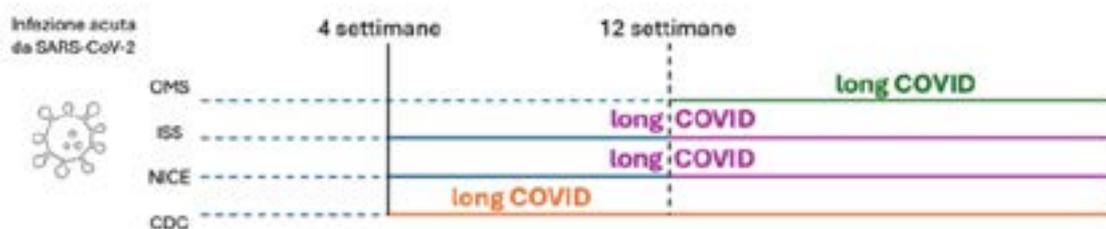
Per fare diagnosi di long COVID, al momento, non è presente infatti un marcatore specifico né si fa affidamento sul riscontro di un sintomo o test specifico. La diagnosi perciò fa affidamento su un criterio temporale e si basa su una definizione di malattia legata alla persistenza, al peggioramento o all'esordio di sintomi dopo un'infezione da SARS-CoV-2. Al momento, la comunità scientifica non ha tutt'ora concordato una definizione univoca di long COVID. (Tabella 2)

Tabella 2. Definizione di long COVID per alcune delle principali istituzioni sanitarie

Organizzazione	Definizione di long COVID	Periodo di tempo trascorso dall'infezione
Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)(1)	"...individui con una storia di probabile o confermata infezione da SARS-CoV-2, di solito a 3 mesi dall'inizio della COVID-19 con sintomi che durano per almeno 2 mesi e non possono essere spiegati da una diagnosi alternativa."	12 o più settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2
Istituto Superiore di Sanità (ISS) - Italia(8)	Malattia COVID-19: sintomatica persistenza di segni e sintomi attribuibili al COVID-19 di durata compresa tra 4 e 12 settimane dopo l'evento acuto; Sindrome post-COVID-19: segni e sintomi che si sono sviluppati durante o dopo un'infezione compatibile con la COVID-19, presenti per più di 12 settimane dopo l'evento acuto e non spiegabili con diagnosi alternative Il long COVID comprende sia la forma sintomatica persistente che la sindrome post-COVID.	Malattia COVID-19 sintomatica persistente: dalle 4 alle 12 settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2 Sindrome postCOVID19: 12 o più settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Regno Unito(9)	Segni e sintomi che si sviluppano durante o dopo un'infezione coerente con COVID-19, continuano per più di 12 settimane e non sono spiegati da una diagnosi alternativa. Di solito si presenta con un insieme di sintomi, spesso sovrapposti, che possono fluttuare e cambiare nel tempo e possono interessare qualsiasi parte del corpo. La sindrome post-COVID-19 può essere considerata anche prima delle 12 settimane, come diagnosi differenziale ad altre possibili malattie sottostanti alternative. Oltre alle definizioni date, il termine "long COVID" è comunemente usato per descrivere segni e sintomi che continuano o si sviluppano dopo la fase acuta della COVID-19, includendo così sia la COVID-19 sintomatica persistente (da 4 a 12 settimane) che la sindrome post-COVID-19 (12 settimane o più).	Malattia COVID-19 sintomatica persistente: dalle 4 alle 12 settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2 Sindrome postCOVID19: 12 o più settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2
Centers for Disease Control (CDC) - Stati Uniti (10)	Il termine long COVID è definito in modo ampio come segni, sintomi e condizioni che continuano o si sviluppano dopo l'infezione iniziale da SARS-CoV-2. I segni, i sintomi e le condizioni sono presenti quattro settimane o più dopo la fase iniziale dell'infezione; possono essere multisistemici e possono presentarsi con un modello recidivante-remittente e progressione o peggioramento nel tempo, con la possibilità di eventi gravi e potenzialmente letali anche mesi o anni dopo l'infezione. Il long COVID non è una condizione unica. Rappresenta molte entità potenzialmente sovrapposte, probabilmente con diverse cause biologiche e diversi set di fattori di rischio e risultati.	4 o + settimane dall'infezione acuta da SARS-CoV-2

Il periodo di tempo intercorso tra l'infezione e la persistenza/insorgenza della sintomatologia per la definizione di long COVID varia pertanto da un tempo minimo di 4 settimane dall'infezione (definizione CDC) ad un massimo 12 + settimane (OMS).

Figura 1. Criterio temporale per la definizione di long COVID



## 1.3 Il contesto epidemiologico europeo e italiano

Considerata l'eterogeneità dei sintomi e la presenza di più di una definizione della patologia, le stime più approssimative indicano che circa il 10% dei casi di infezione da SARS-CoV-2 presentano sintomi persistenti a lungo termine. Questo, come riporta The Lancet, si traduce in circa **65 milioni di persone nel mondo affette da long COVID**(11). Considerando che non tutte le infezioni sono state registrate, è possibile che il numero effettivo di persone colpite da questa patologia sia superiore a quanto previsto attualmente.

In **Europa**, i dati a disposizione provengono da una revisione sistematica condotta dal Centro Europeo per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie Infettive (**ECDC**) ha cercato di rispondere a questo quesito. Complessivamente, lo studio ha evidenziato una prevalenza nelle coorti reclutate in ambito comunitario del 51%, se considerato almeno un sintomo post COVID-19(12).

Uno studio di coorte prospettico di recente pubblicazione, condotto su 76.422 partecipanti nei **Paesi Bassi** che ha tenuto conto dei sintomi preesistenti all'insorgenza della COVID-19, e di quelle del gruppo di controllo, ha stimato che circa una persona su otto (12,7%) affetta da COVID-19 nella popolazione generale svilupperà una condizione post-COVID-19(13).

In **Israele**, un sondaggio online su un campione rappresentativo a livello nazionale della popolazione, condotto da novembre a dicembre 2021, ha rilevato che, in media, il 46,7% degli intervistati ha riferito uno o più sintomi correlabili al long COVID. Nelle coorti a basso reddito è stato osservato un più elevato tasso - statisticamente significativo - di affaticamento a lungo termine(13).

Nelle comunità autonome di **Aragona e Catalogna** analizzando le cartelle cliniche informatizzate delle cure primarie sono state stimate, rispettivamente, una prevalenza di 0,38% (1.780 diagnosi di long COVID codificate in 464.717 persone con infezione confermata da SARS-CoV-2) e di 0,5% (13.437 diagnosi di long COVID su 2.681.683 casi di COVID-19 fino al 31 marzo 2023)(14).

Nel **Regno Unito**, l'Office for National Statistics - analizzando i dati del Coronavirus (COVID-19) Infection Survey (ampio studio nazionale in cui i partecipanti potevano rispondere alle domande relative al long COVID indipendentemente dal fatto che fossero stati precedentemente positivi al COVID-19) - ha evidenziato che fino a marzo 2023, 1,9 milioni di persone che vivono in case private nel Regno Unito (3% della popolazione) hanno auto-riferito sintomi da Malattia COVID-19 sintomatica persistente (sintomi che continuano per più di quattro settimane dopo la prima infezione confermata o sospetta di COVID-19) (15).

In **Italia** uno studio condotto dall'ISS ha selezionato e seguito 78.539 pazienti di età pari o superiore a 18 anni che hanno sperimentato la COVID-19 nel periodo 1 gennaio 2020-30 giugno 2021. Nel periodo di follow-up di 28 giorni, 13.733 soggetti (17,5%) hanno manifestato almeno un sintomo potenzialmente associato al long COVID.(8,16)

Discorso a parte merita di essere fatto per i **minori**.

Gli studi che indagano sulle sequele a lungo termine dell'infezione da SARS-CoV-2 nei minori sono pochi e presentano i medesimi limiti degli studi condotti sulla popolazione adulta: utilizzo di follow-up diversi, differenti definizioni di outcome, inclusione di soggetti con infezione non confermata, mancanza di un gruppo di confronto e self reporting. Di conseguenza, in letteratura la prevalenza dei sintomi associabili al long COVID nella popolazione pediatrica varia considerevolmente, andando dal 4% al 66%(17).

L'incertezza sulla reale prevalenza del long COVID nella popolazione pediatrica, va di pari passo con una crescente evidenza dell'aumento dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria durante la pandemia di COVID-19. In **Norvegia**, dai dati di un registro nazionale che include 1,3 milioni di bambini e adolescenti, è emerso un aumento nel ricorso alle cure primarie dopo l'infezione da SARS-CoV-2 prevalentemente per disturbi

respiratori e generali, che va da 4 settimane dopo l'infezione fino a 6 mesi, in soggetti di età compresa tra 1 e 5 anni (18).

Una meta-analisi ha valutato le caratteristiche demografiche e le comorbidità quali fattori predisponenti la long COVID. (41 studi, per un totale di 860.783 pazienti). Il sesso femminile (Odds Ratio - OR-, 1,56; 95%CI, 1,41 - 1,73), l'età avanzata (40-69 anni e  $\geq 70$  anni vs 18-40 anni: OR, 1,21; 95%CI, 1,11 - 1,33), il Body Mass Index ( $BMI \geq 30$ : OR, 1,15; 95%CI, 1,08 - 1,23) e il fumo (OR, 1,10; 95%CI, 1,07 - 1,13) sono risultati significativamente associati ad un aumento del rischio di sintomi persistenti dopo la fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2.

Inoltre, anche alcune comorbidità preesistenti sono risultate associate ad un maggior rischio di long COVID, in particolare ansia e/o depressione (OR, 1,19; 95% CI, 1,02 - 1,40), asma (OR, 1,24; 95% CI, 1,15 - 1,35), BPCO (OR, 1,38; 95% CI, 1,08 - 1,78), diabete (OR, 1,06; 95% CI, 1,03 - 1,09), immunosoppressione (OR, 1,50; 95%CI, 1,05 - 2,15) e cardiopatia ischemica (OR, 1,28; 95% CI, 1,19 - 1,38).

Anche la gravità del quadro clinico nella fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2, misurata attraverso la necessità di ospedalizzazione in area medica o in terapia intensiva, è emersa come fattore importante per lo sviluppo di long COVID. Pazienti che necessitavano di ricovero in ospedale o assistenza in terapia intensiva, rispetto ai soggetti non ricoverati, presentavano un rischio più che doppio di long COVID: rispettivamente OR 2,48 (95%CI, 1,97 - 3,13) e OR 2,37 (95% CI, 2,18 - 2,56)(5).

### 1.4 Il ricorso ai servizi sanitari

Non è semplice quantificare il ricorso ai servizi sanitari dei pazienti con long COVID, vista la variabilità di presentazione della patologia e le incertezze relative a quanto effettivamente sia prevalente nella popolazione.

Indubbiamente però chi riceve una diagnosi di long COVID è più propenso a fare ricorso ai servizi sanitari. Uno studio del 2023, infatti, ha evidenziato come gli individui con diagnosi di long COVID presentino un maggiore rischio di ospedalizzazione rispetto agli individui con precedente infezione da SARS-CoV-2 ma senza diagnosi di long COVID (adjusted Odds Ratio – aOR: 2,47; 95% CI, 2,22 - 2,75)(19).

L'aumento dei costi, diretti ed indiretti, legati alla patologia è difficilmente calcolabile, ciononostante, uno studio di coorte retrospettivo (**Regno Unito** 2020 - 2021) condotto ha ipotizzato un aumento annuo di costi delle cure primarie per long COVID pari a 5,72£ per paziente con infezione da SARS-CoV-2, per una spesa complessiva di 23.382.452£ per la popolazione del Regno Unito(20).

Tra gli studi effettuati in **Italia**, uno studio dell'ISS del 2022 ha mostrato che gli individui che si sono ripresi da una infezione da SARS-CoV-2 che aveva portato ad un ricovero in ospedale e/o in terapia intensiva, hanno registrato tassi significativamente più elevati di utilizzo dei servizi sanitari nei sei mesi successivi all'infezione (compresi i ricoveri in ospedale, le visite specialistiche e gli esami diagnostici strumentali), e di conseguenza una spesa elevata (8,21).

### 1.5 Lo scopo dell'indagine

Sebbene il long COVID sia stata riconosciuta come una entità clinica specifica e possa potenzialmente interessare una percentuale importante di popolazione, le conoscenze su questa patologia restano ancora incerte e, a quattro anni dall'inizio della pandemia, sono tutt'ora oggetto di numerose indagini in tutto il mondo.

Per pianificare al meglio le modalità e l'entità di risposta del sistema sanitario a questa problematica di salute occorre avere un **quadro puntuale della sua prevalenza** e di come questa si modifichi nel tempo. Al momento, però la prevalenza del long COVID nella popolazione italiana e nelle diverse regioni italiane non è ben nota, rendendo difficile una corretta programmazione e offerta di servizi sanitari appropriati. Comprendere l'entità del problema consentirebbe infatti di adeguare le risorse necessarie per affrontare le esigenze cliniche, riabilitative e di supporto dei pazienti affetti da long COVID.

Lo scopo dell'indagine, pertanto, è provare a stimare la prevalenza di questa patologia e dei sintomi ad essa correlati nella popolazione toscana.

## 2. METODI

### 2.1 La progettazione dell'indagine

L'indagine nasce come parte dell'obiettivo 4 del progetto CCM long COVID ed è stata progettata come uno studio osservazionale di tipo cross-sectional non commerciale (no-profit), condotto tramite interviste telefoniche con somministrazione di un questionario standardizzato ad un campione rappresentativo di cittadini toscani.

La scelta di utilizzare un'indagine telefonica con metodica **CATI** (Computer-Assisted Telephone Interview) è stata dettata dall'esigenza di attuare una sorveglianza che da un lato potesse garantire la rappresentatività del territorio regionale, e dall'altro potesse essere standardizzata, rapida, e facilmente ripetibile.

Il questionario utilizzato per le interviste è stato sviluppato dall'Università degli studi di Firenze e ARS Toscana usando come traccia il questionario sviluppato da ISS (ente capofila del progetto) per la sorveglianza ambulatoriale del long COVID . Le modifiche e gli adattamenti sono stati fatti in relazione alla modalità di somministrazione dello stesso. Prima di essere somministrato, il questionario è stato testato internamente e successivamente su un piccolo campione di popolazione non rappresentativo, al fine di verificare coerenza e comprensibilità delle domande.

Al fine di garantire l'attendibilità delle risposte, specie in relazione ad eventi di salute verificatisi ad inizio pandemia e cuore dell'intervista, nel questionario è stato inserito un set di domande "filtro" così da garantire la partecipazione all'indagine ai soli individui risultati idonei da un punto di vista cognitivo-mnemonico (dimensioni della memoria esplorate: breve e medio termine).

Il set di domande scelto è lo stesso utilizzato in PASSI d'ARGENTO (vedi questionario) fatta eccezione per la possibilità di far rispondere ad un proxy (parente/caregiver) in caso l'intervistato non risulti idoneo. Sebbene l'aggiunta del test della memoria introduca un bias di selezione all'interno dell'indagine e contribuisca a rendere meno tollerabile il questionario per l'intervistato, il questionario così strutturato permette di ottenere risposte più affidabili e comparabili, minimizzando il recall bias e migliorando in ultima analisi l'accuratezza e la qualità dei dati raccolti.

Secondo un recente studio, alcune particolari categorie, over 65 e soggetti con COVID sintomatico da  $\geq 12$  settimane, riportano performance peggiori nelle due dimensioni della memoria esplorate in questo test rispetto ai controlli, mentre per gli altri sottogruppi (classi di età diverse e COVID presente da meno di 12 settimane) le performance risultano in linea con quelle dei gruppi di controllo (22). Basandoci sui dati di questo studio, si può stimare che l'effetto introdotto dal bias di selezione sia di circa 5-10% tra i soggetti over 65 affetti da una possibile sintomatologia long COVID-like intervistati, mentre sia inferiore al 5% per le restanti categorie.

## 2.2 Popolazione in studio

La popolazione oggetto dell'intervista è stata selezionata sulla base dei seguenti criteri.

**Criteri di inclusione:**

La popolazione oggetto delle interviste telefoniche è **costituita da** soggetti residenti in Toscana al 1-1-2023 di età compresa tra i 18 e gli 85 anni.

**Criteri di esclusione:**

- i minori di 18 anni
- i cittadini over 85
- soggetti non residenti in Toscana.

I cittadini toscani sono stati contattati telefonicamente dalla società di indagini e ricerche responsabile della conduzione delle interviste telefoniche secondo i seguenti **criteri di stratificazione:**

- fascia d'età;
- sesso;
- area di residenza;
- AUSL di riferimento;

così che il campione intervistato potessero risultare rappresentativo della popolazione toscana.

## 2.3 I sintomi indagati

L'indagine è stata costruita in modo tale da indagare in prima battuta la presenza di sintomatologia attribuibile al long COVID negli ultimi 6 mesi antecedenti all'intervista, e successivamente lo stato di salute dell'intervistato, con annessa anamnesi relativa a COVID-19.

Come in altri studi e/o indagini di questo tipo, i soggetti sono stati intervistati indipendentemente da aver avuto (o meno) la COVID-19, coerentemente con l'obiettivo dello studio di indagare la prevalenza di sintomi associati a long COVID nella popolazione adulta residente toscana (e quindi anche nei soggetti che non ricordano/non riportano la malattia COVID-19). Proprio per questo motivo, le domande relative alla sintomatologia long COVID-like sono state effettuate prima di chiedere all'intervistato qualsiasi informazione relativa a COVID-19.

Il panel di sintomi indagati (33 sintomi) è stato scelto sulla base degli studi effettuati dall'ISS nel contesto del progetto CCM long COVID e integrato con alcuni sintomi, emersi nella letteratura scientifica recente. La frequenza di ogni sintomo è stata indagata negli ultimi sei mesi precedenti l'intervista, attraverso due risposte possibili: "sporadicamente" o "la maggior parte del tempo".

I sintomi presenti "la maggior parte del tempo" sono stati considerati come "proxy" di long COVID, e definiti **sintomi long COVID-like**.

I 33 sintomi indagati sono stati:

- Difficoltà a dormire,
- Affaticamento,
- Ansia,
- Perdita di capelli,
- Dolori o gonfiori articolari,
- Intorpidimento/formicolio a braccia e gambe,
- Riduzione dell'olfatto,
- Mal di testa,
- Dolori muscolari persistenti,
- Perdita di peso,
- Senso/stato di tristezza,
- Disturbi della vista,
- Problemi di memoria,
- Disturbi dell'udito,
- Tosse,
- Difficoltà a concentrarsi,
- Affanno/difficoltà a respirare,
- Eruzioni cutanee,
- Diarrea/dolori addominali,
- Riduzione del gusto,
- Disturbi dell'equilibrio,
- Palpitazioni/tachicardia,
- Mal di gola/infiammazione faringea,
- Riduzione dell'appetito,
- Nausea/vomito,
- Dolore toracico,
- Annebbiamento mentale/testa leggera,
- Geloni alle dita,
- Febbre,
- Deliri o allucinazioni,
- Dismenorrea/disturbi mestruali\*,
- Calo del desiderio sessuale\*,
- Difficoltà nei rapporti sessuali\*.

*\*Gli ultimi tre sintomi sono stati indagati solo in circa metà del campione di intervistati.*

### 2.4 Analisi statistiche effettuate

Per ogni variabile raccolta è stata prima effettuata un'analisi descrittiva.

La prevalenza dei sintomi long COVID-like è stata poi analizzata nel campione, tenendo conto della storia di COVID-19 dei soggetti. Le analisi sono state ripetute tenendo conto anche: della distanza tra la ultima COVID-19 e l'intervista (per maggiore dettaglio vedere sezione 3.2 Campione analizzato), del sesso e della assenza/presenza di patologie croniche.

Per la prevalenza di almeno un sintomo long COVID-like, per ogni sottogruppo, è stata riportata: la prevalenza (IC-95%) e la media dei sintomi con deviazione standard (DS).

Per ogni sintomo sono stati riportate: prevalenza (IC-95%) e OR crudi e aggiustati per sesso ed età (gli OR e aOR sono stati calcolati considerando i soggetti con COVID-19 come casi e i restanti intervistati come controlli). Per i sintomi significativamente più prevalenti nell'intero campione, è stato infine calcolato il rischio attribuibile di popolazione (RAP).

### 3. RISULTATI

2225 persone sono state contattate telefonicamente, di queste 220 hanno scelto di non aderire all'indagine. Tra i rimanenti, dopo il test della memoria, 1876 soggetti sono risultati idonei e hanno completato l'intervista; 129 soggetti invece sono stati esclusi dall'indagine perchè non hanno superato il test.

**Tabella 3. distribuzione degli intervistati**

Contattati	n	%
Test memoria superato	1876	84,3
Test memoria fallito	129	5,8
Rifiuto	220	9,8
Totale	2225	100,0

#### ***Focus sui partecipanti che non hanno superato il test della memoria***

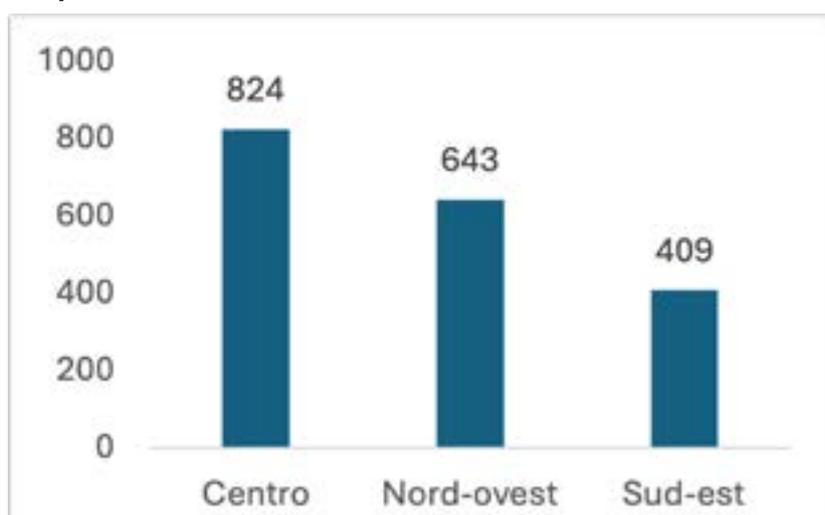
1. Di coloro che non hanno superato il test della memoria (n=129), 34 persone non hanno superato la prima parte del test, quella relativa alla memoria a breve termine (dimensione esplorata: ripetizione, prima domanda del questionario).
2. Dopo aver raccolto le generalità anagrafiche (età e genere), alla seconda fase del test, quella relativa alla memoria a medio termine (dimensione esplorata: richiamo) 95 persone non hanno superato il test. Di queste, il 51,6% è di sesso femminile e il 69,5% è di età compresa tra i 66 e 85 anni mentre il 17,9% è di età compresa tra i 46 e 65 anni.

#### **Intervistati (test della memoria superato)**

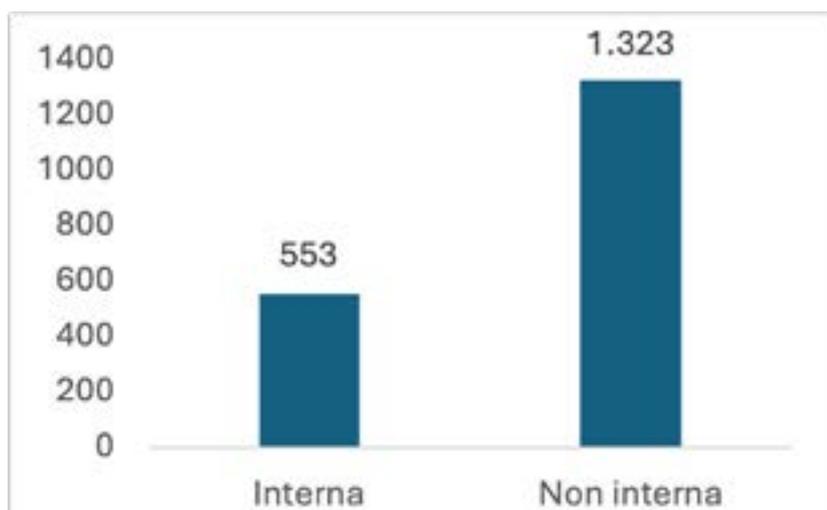
1876 soggetti hanno superato il test della memoria risultando così idonei a continuare l'intervista. Di questi 1.001 (53,4%) sono femmine. Il 34,6% è di età compresa tra i 18 e 45 anni; il 36,5% di età compresa tra 46 e 65 anni ed il 28,9% di età compresa tra 66 e 85 anni. La distribuzione per AUSL di riferimento, per provincia e per area (interna e non) di residenza sono riportate nelle Figure 1 e 2 e nella Tabella 4.

Il 54,8% è nato in altro comune italiano; il 41,4% nello stesso comune di residenza ed il 3,8% dichiara di essere nato in uno stato estero.

**Figura 1. Distribuzione per AUSL di residenza**



**Figura 2. Distribuzione per area di residenza**

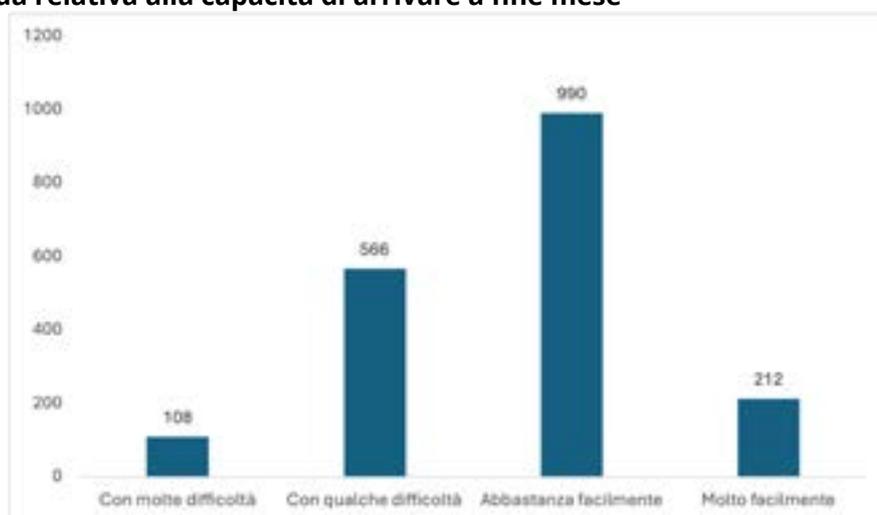


**Tabella 4. Distribuzione per provincia di residenza**

Provincia di residenza	n	%
Arezzo	178	9,5
Firenze	497	26,5
Grosseto	84	4,5
Livorno	133	7,1
Lucca	201	10,7
Massa	117	6,2
Pisa	225	12,0
Pistoia	181	9,7
Prato	113	6,0
Siena	147	7,8
Totale	1876	100

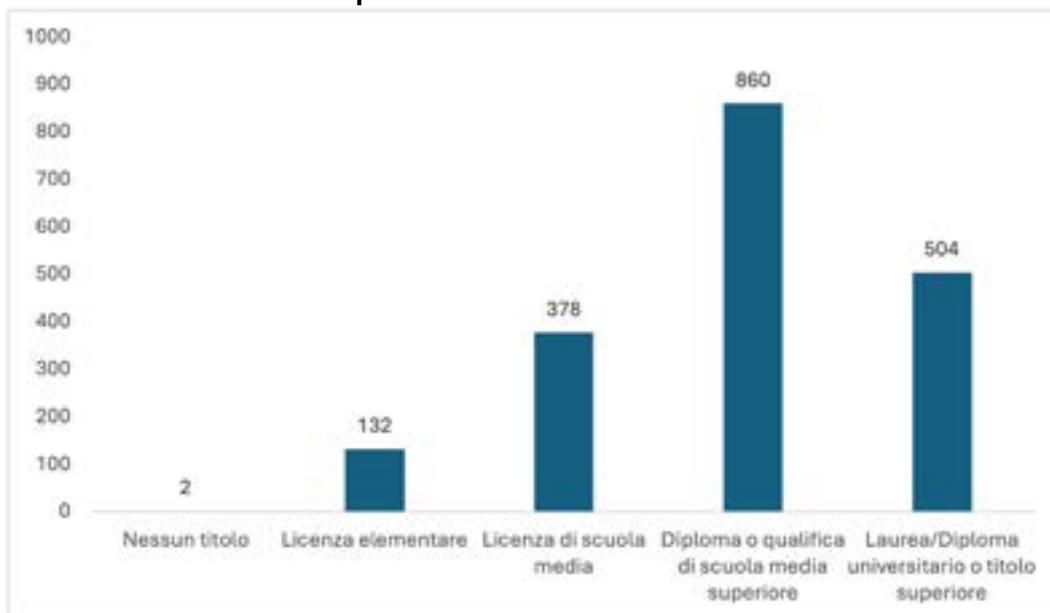
Alla domanda sulla capacità di arrivare a fine mese con le entrate correnti, il 52,8% riferisce di arrivare a fine mese “abbastanza facilmente”; il 30,2% “con qualche difficoltà”; l’11,3% “molto facilmente” ed il restante 5,8% “con molte difficoltà”. Figura 3

**Figura 3. Domanda relativa alla capacità di arrivare a fine mese**



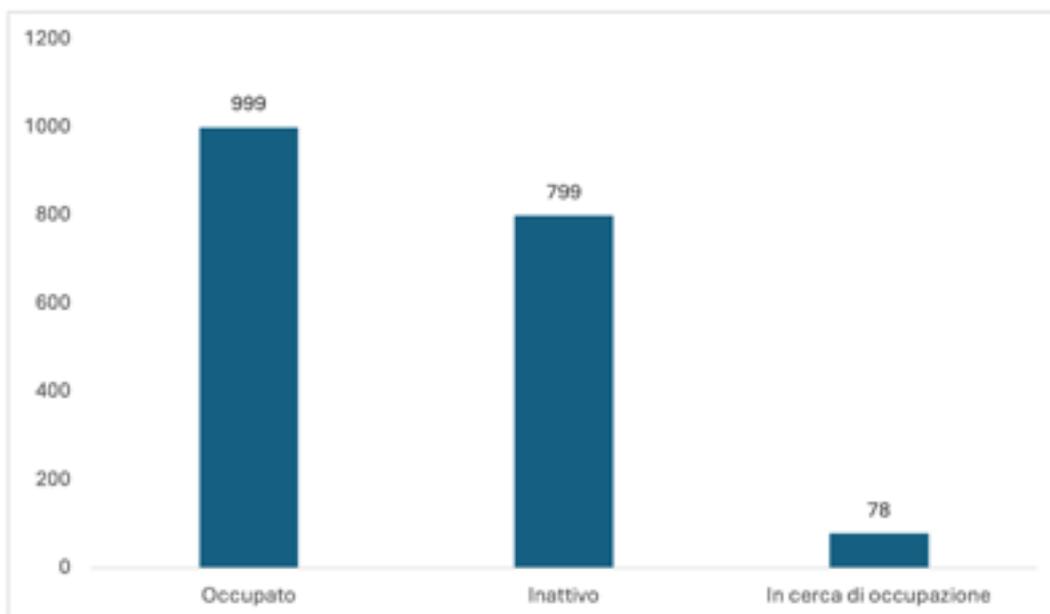
Relativamente al livello di istruzione, invece, il 45,8% riferisce di aver ottenuto un “diploma o qualifica di scuola media superiore”; il 26,9% una “laurea/diploma universitario o titolo superiore”; il 20,2% una “licenza di scuola media” mentre il 7,0% una “licenza elementare”. Lo 0,1% si è dichiarato con “nessun titolo”. Figura 4

**Figura 4. Livello di istruzione del campione**



Dal punto di vista lavorativo, il 53,3% riferisce di avere un'occupazione; il 42,6% di essere inattivo ed il 4,2% di essere in cerca di occupazione. Figura 5

**Figura 5. Situazione lavorativa del campione**



### Stato di salute

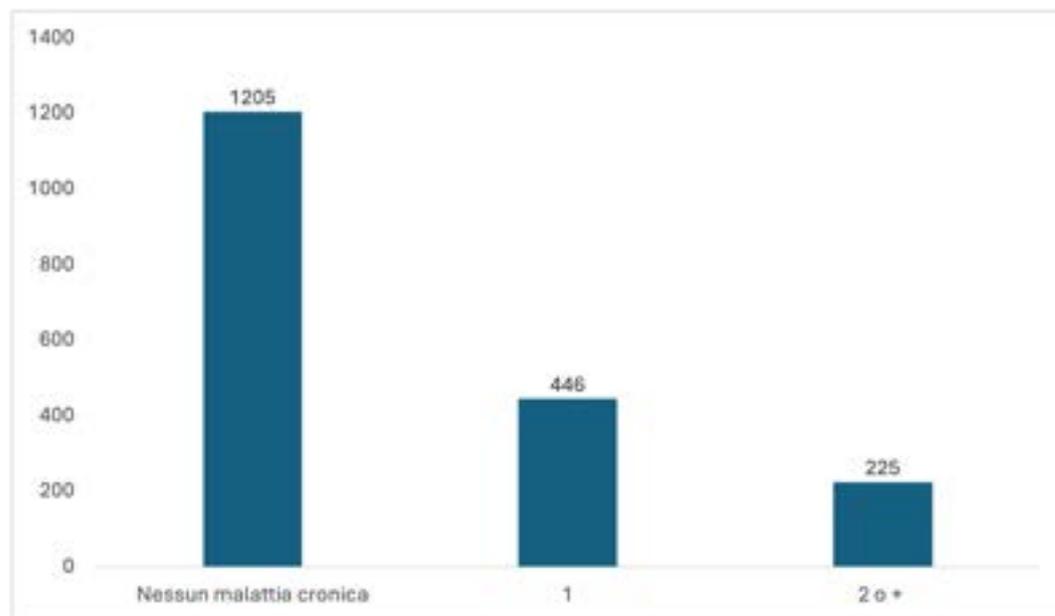
Oltre il 94% degli intervistati dichiara di essere in buona o in discreta salute (54% “bene o molto bene”; il 40,3% di stare “discretamente”). Solo il 5,7% di stare “male o molto male”.

## SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

La maggior parte del campione (52,3%) riferisce di non essere mai stato un fumatore; il 22,3% dichiara di essere attualmente un fumatore mentre circa un quarto lo è stato in passato ma non adesso (25,6%).

Il 64,2% (n=1205) dichiara di non avere malattie croniche Il 23,7% (n= 446) di avere una malattia cronica e il 12% (225) di averne due o più. Figura 6

**Figura 6. Distribuzione delle malattie croniche nel campione**



Nella tabella 5 è riportata infine la distribuzione del BMI nel campione intervistato.

**Tabella 5. BMI**

BMI	Maschio	Femmina	Totale
< 18.5	7 0,8%	51 5,1%	58 3,1%
18.5 - 24.9	421 48,1%	559 55,8%	980 52,2%
25 - 29.9	358 40,9%	269 26,9%	627 33,4%
30 - 39.9	84 9,6%	117 11,7%	201 10,7%
> 40	5 0,6%	5 0,5%	10 0,5%
	875 100%	1001 100%	1876 100%

### COVID-19 (Vaccinazione ed episodi di malattia)

il 96,0% del campione riferisce di essere stato vaccinato contro il COVID-19.

Di questi, l'1,5% riferisce di aver ricevuto una singola dose di vaccino; il 17,6% due dosi; il 55,4% tre dosi e il 24,7% più di tre.

Solo il 59,6% riferisce di ricordare quando ha ricevuto l'ultima dose di vaccino.

Il 60,6% riferisce di aver contratto la malattia da COVID-19. Tabella 6

**Tabella 6. Storia di COVID-19 progressa nel campione e confronto con la Regione Toscana, fonte Protezione Civile ed elaborazione ARS Toscana**

Ha mai avuto la COVID-19?	campione n (%)	RT %
No	740 (39,4%)	circa il 58%
Si	1136 (60,6%)	circa il 42%
Totale	1876 (100%)	100%

l'81,3% del campione riferisce di aver contratto la malattia una volta; il 16,29% di averla contratta due volte; il 2,37% di averla contratta più di due volte. Tabella 7

il 53,3% del campione riferisce di aver avuto l'ultima malattia da COVID-19 nell'anno 2022; il 22,7% di aver avuto l'ultima malattia da COVID-19 nell'anno 2021; il 16,9% di aver avuto l'ultima malattia da COVID-19 nell'anno 2023 e il 7% nel 2020. Tabella 8

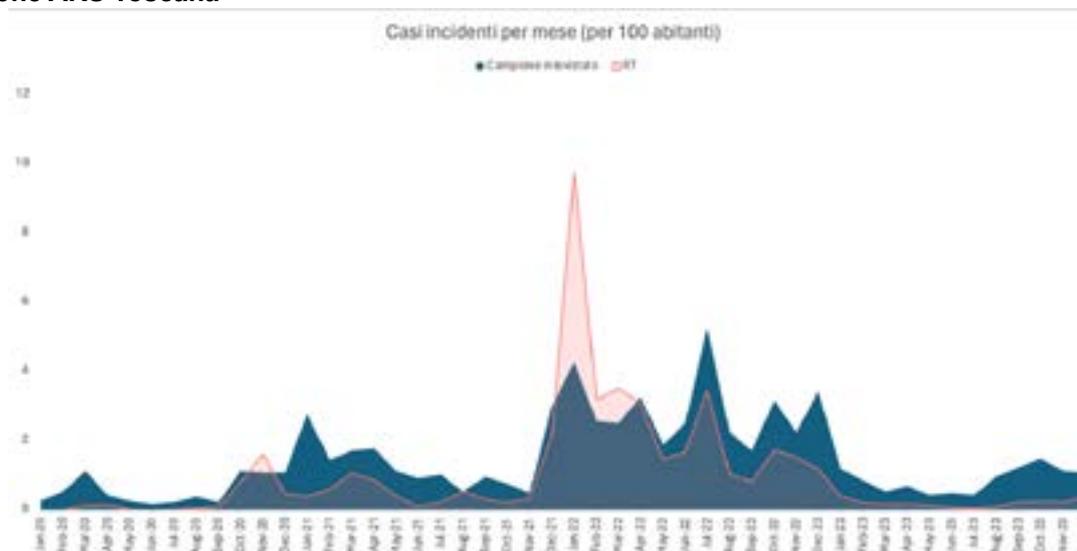
**Tabella 7. Anno dell'ultima COVID-19**

Anno dell'ultima COVID-19	n	%
2020	80	7,0
2021	258	22,7
2022	606	53,3
2023	192	16,9
Totale	1136	100

**Tabella 8. N di volte in cui ha avuto la COVID-19**

Numero di volte in cui ha avuto la COVID-19?	n	%
1	924	81,3
2	185	16,3
3	24	2,1
4	3	0,3
Totale	1136	100

L'andamento dei casi di COVID-19, al netto dei limiti imposti dalla numerosità campionaria, ricalca in buona parte l'andamento riscontrato in Toscana. Si evidenziano però due differenze significative. La prima, nel periodo tra dicembre 2021 e gennaio 2022, dove a fronte di un picco di casi riscontrato nella Regione (e nel resto del Paese), il campione non mostra un picco così marcato. La seconda, nel semestre successivo dello stesso anno, dove invece è il campione di intervistati ad avere un numero di casi incidenti superiore rispetto all'andamento regionale. Figura 7

**Figura 7. Andamento dei casi di COVID-19 nel campione e in Regione Toscana, fonte Protezione Civile ed elaborazione ARS Toscana**

## SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

In riferimento all'ultima COVID-19, il 97,1% dichiara di aver ricevuto assistenza a domicilio, di cui solo lo 0,9% ha ricevuto assistenza a domicilio con somministrazione di ossigeno; per l'1,3% è esitata in un ricovero e per lo 0,3% ricovero in terapia intensiva. Tabella 9

Non sono disponibili dati regionali che permettano un confronto col campione per questo dettaglio.

**Tabella 9. Tipo di assistenza ricevuta nell'ultima COVID-19**

Tipo di assistenza ricevuta nell'ultima COVID-19	no n(%)	si n(%)	n giorni media (DS)
Domicilio	33 (2,9)	1103 (97,1)	\
Domicilio con ossigeno	1126 (99,1)	10 (0,9)	\
Ricoverato in Ospedale	1121 (98,7)	15 (1,3)	11,2 (7,2)
Ricoverato in Terapia Intensiva	1133 (99,7)	3 (0,3)	7,3 (6,7)

Solo l'8,1% dichiara di essere stato visitato in un centro long COVID, e il 3,3% degli intervistati (n=37) dichiara di aver ricevuto diagnosi di long COVID.

### 3.1 La descrizione del campione e confronto con la popolazione toscana

Confrontando le proporzioni del campione intervistato con quelle della popolazione residente in Toscana nel 2023, esso risulta sostanzialmente rappresentativo della popolazione toscana rispetto alle variabili di interesse: età, genere, area di residenza e AUSL di riferimento. Tabella 10

**Tabella 10. Confronto per età, genere, area di residenza e AUSL di riferimento. Popolazione (18-85 anni) residente in Toscana, anno 2023**

Pop. Toscana - F			Pop. Toscana - M			Pop. Toscana - Totale					
	18-45	46-65	66-85		18-45	46-65	66-85		18-45	46-65	66-85
Area interna	27,5%	28,7%	29,5%	Area interna	28,6%	29,6%	31,2%	Area interna	27,7%	29,2%	30,2%
CENTRO	10,6%	10,6%	10,3%	CENTRO	10,6%	11,0%	10,8%	CENTRO	10,6%	10,8%	10,5%
NORD-OVEST	7,1%	7,8%	8,3%	NORD-OVEST	7,2%	8,1%	8,8%	NORD-OVEST	7,1%	8,0%	8,5%
SUD-EST	9,8%	10,3%	10,9%	SUD-EST	10,1%	10,5%	11,5%	SUD-EST	10,0%	10,4%	11,2%
Area non interna	72,5%	71,3%	70,5%	Area non interna	72,0%	70,4%	68,8%	Area non interna	72,3%	70,8%	69,8%
CENTRO	34,5%	32,8%	32,1%	CENTRO	34,0%	32,4%	30,9%	CENTRO	34,2%	32,6%	31,5%
NORD-OVEST	26,0%	26,8%	26,8%	NORD-OVEST	26,0%	26,6%	26,4%	NORD-OVEST	26,0%	26,7%	26,6%
SUD-EST	11,9%	11,8%	11,7%	SUD-EST	12,0%	11,4%	11,5%	SUD-EST	12,0%	11,6%	11,6%

Campione intervistato - F			Campione intervistato - M			Campione intervistato - Totale					
	18-45	46-65	66-85		18-45	46-65	66-85		18-45	46-65	66-85
Area interna	28,1%	28,8%	28,5%	Area interna	27,7%	28,3%	32,6%	Area interna	28,4%	28,5%	30,8%
CENTRO	10,9%	10,7%	11,4%	CENTRO	10,3%	10,7%	12,8%	CENTRO	10,6%	10,7%	12,0%
NORD-OVEST	7,5%	8,0%	8,3%	NORD-OVEST	8,7%	7,9%	8,7%	NORD-OVEST	7,1%	8,5%	8,5%
SUD-EST	10,6%	10,1%	9,8%	SUD-EST	10,6%	10,7%	11,0%	SUD-EST	10,6%	10,4%	10,3%
Area non interna	70,9%	70,2%	70,5%	Area non interna	72,3%	70,7%	67,4%	Area non interna	71,6%	70,5%	69,2%
CENTRO	33,8%	32,0%	35,1%	CENTRO	34,7%	30,2%	31,2%	CENTRO	34,2%	31,1%	33,5%
NORD-OVEST	25,3%	26,7%	26,2%	NORD-OVEST	24,6%	28,7%	26,1%	NORD-OVEST	25,0%	27,8%	28,2%
SUD-EST	11,9%	11,5%	9,2%	SUD-EST	13,1%	11,9%	10,1%	SUD-EST	12,5%	11,7%	9,6%

In relazione al livello di istruzione, gli intervistati (18-85 anni) riportano titoli di studio elevati (oltre il 60% del campione è diplomato o laureato). Il dato ascrivibile alla Regione (dati ISTAT, fascia di popolazione di età di 9 anni o superiore) riporta invece valori, in percentuale, più bassi ma non è possibile effettuare confronti diretti a causa delle diverse fasce di età prese in considerazione nelle due indagini. Tabella 11

**Tabella 11. Confronto del livello di istruzione. Popolazione toscana ed italiana (9 anni e superiore). Composizione percentuale**

(fonte ISTAT - PROSPETTO 7. POPOLAZIONE DI 9 ANNI E PIÙ PER GRADO DI ISTRUZIONE E PROVINCIA. Censimento 2021.)

Livello di istruzione	Toscana	Italia	Campione intervistato
Nessun titolo	3,8	4,1	0,1
Licenza elementare	16,1	14,9	7,1
Licenza di scuola media	29	29,1	20,1
Diploma o qualifica di scuola media superiore	35,4	36,3	45,8
Laurea/Diploma universitario o titolo superiore	15,7	15,6	26,9

Analizzando infine la situazione lavorativa, oltre il 53% degli intervistati risulta occupato. Anche in questo caso non è possibile confrontare direttamente i risultati dell'indagine con quanto riportato da ISTAT (che considera, in questo caso, la fascia di popolazione di età di 15 anni o superiore). Osservando le due tabelle però si delinea una distribuzione simile a quella del campione oggetto dell'indagine. Tabella 12

**Tabella 12. Confronto della situazione lavorativa. Popolazione toscana (15 anni e superiore). In grassetto quanto richiesto nel questionario long COVID**

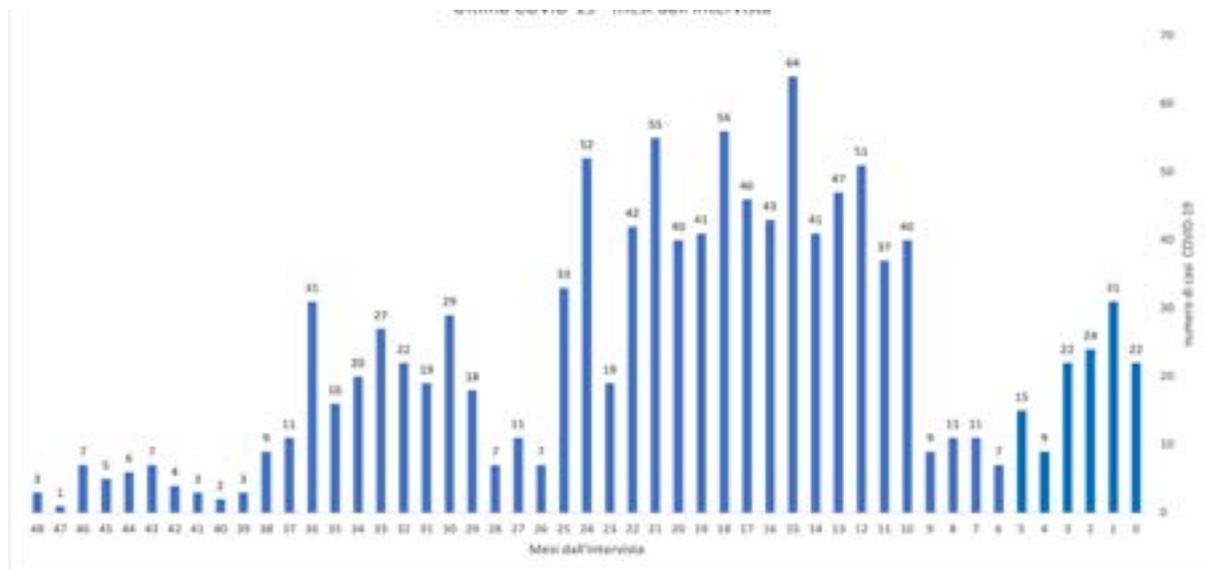
(fonte: ISTAT - PROSPETTO 8. POPOLAZIONE RESIDENTE DI 15 ANNI E PIÙ PER CONDIZIONE PROFESSIONALE O NON PROFESSIONALE E INDICATORI DEL MERCATO DEL LAVORO. TOSCANA. Censimenti 2021)

Situazione lavorativa	Toscana			Campione intervistato		
	M	F	Totale	M	F	Totale
Forze di lavoro	927.090	778.013	1.705.103	580	497	1.077
	<b>60%</b>	<b>46%</b>	<b>53%</b>	<b>66%</b>	<b>50%</b>	<b>57%</b>
<b>Occupato/a</b>	865617	705255	1570872	538	461	999
	<b>56%</b>	<b>42%</b>	<b>49%</b>	<b>61%</b>	<b>46%</b>	<b>53%</b>
<b>In cerca di occupazione</b>	61.473	72.758	134.231	42	36	78
	<b>4%</b>	<b>4%</b>	<b>4%</b>	<b>5%</b>	<b>4%</b>	<b>4%</b>
<b>Non forze di lavoro</b>	626.317	897.404	1.523.721	295	504	799
	<b>40%</b>	<b>54%</b>	<b>47%</b>	<b>34%</b>	<b>50%</b>	<b>43%</b>
Percettore/rice di pensioni da lavoro o di redditi da capitale	398.163	419.341	817.504	-	-	-
Studiante/essa	115.875	124.986	240.861	-	-	-
Casalinga/o	15.777	253.302	269.078	-	-	-
In altra condizione	96.502	99.776	196.277	-	-	-
<b>Totale</b>	1.553.407	1.675.417	3.228.824	875	1.001	1.876

### 3.2 Campione analizzato

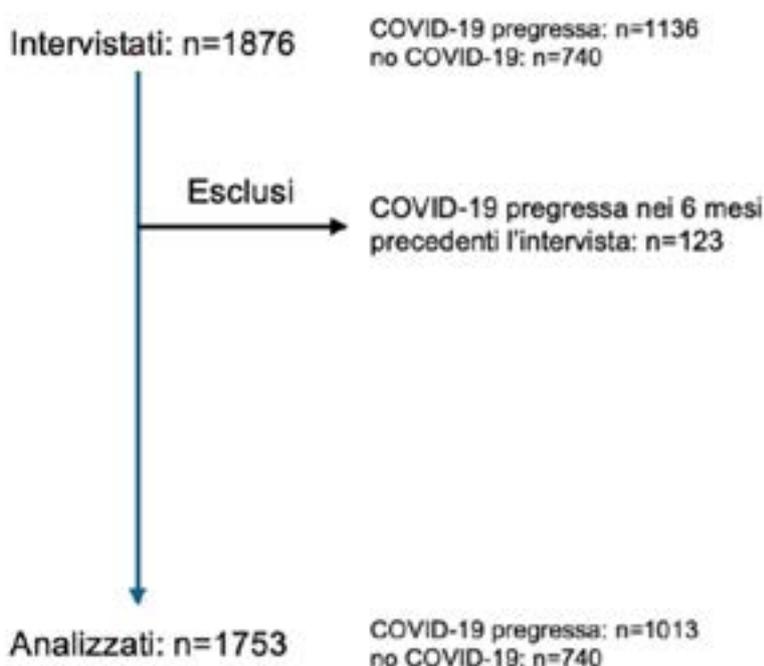
Per stabilire se siano presenti eventuali differenze tra chi ha avuto o meno la COVID-19 e poter calcolare la prevalenza dei sintomi long COVID-like nel campione, gli intervistati con storia di COVID-19 sono stati suddivisi, per mese, considerando come tempo quello intercorso tra l'ultima COVID-19 e l'intervista.

**Figura 8. Distribuzione dei casi di COVID-19 (ultima dichiarata) rispetto all'intervista**



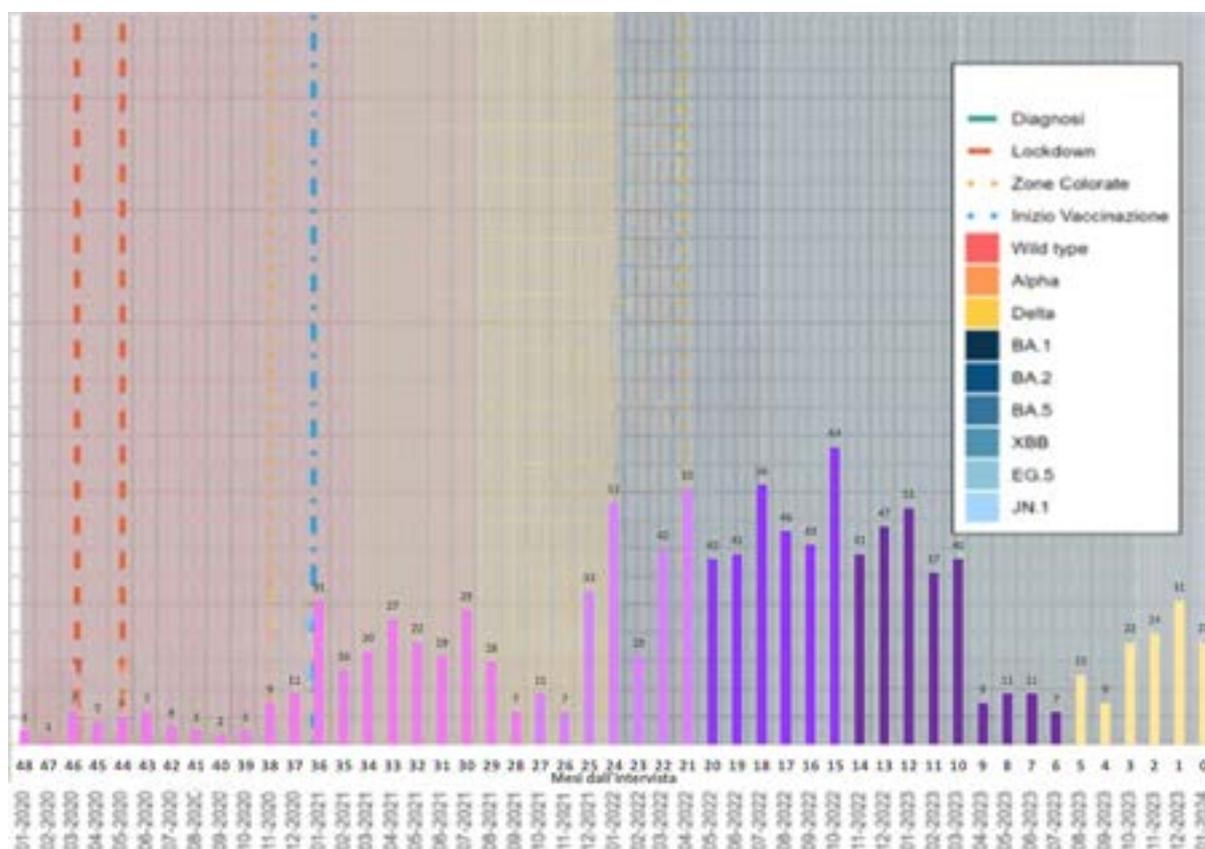
In ottica conservativa, considerando i limiti dell'intervista telefonica e al fine di evitare che i sintomi indagati negli ultimi sei mesi precedenti l'intervista potessero essere erroneamente attribuibili, da parte dell'intervistato, alla fase acuta della malattia, è stato deciso di escludere dalle analisi 123 soggetti che hanno avuto la COVID-19 negli ultimi 6 mesi antecedenti all'intervista. Figura 9

**Figura 9. Flow chart di selezione del campione analizzato**



Successivamente, gli intervistati con storia di COVID-19 rimasti, sono stati suddivisi in quartili per numerosità. Nella Figura 10, oltre al dettaglio relativo ai quartili è possibile osservare quale variante stesse circolando nel relativo quartile.

**Figura 10. Distribuzione dei casi di COVID-19 (ultima dichiarata) rispetto all'intervista. In giallo gli intervistati esclusi dall'analisi, in viola (gradazioni) gli intervistati analizzati e la loro suddivisione in quartili (Q1-Q4). Nello sfondo è riportato l'andamento delle varianti (elaborazione - ISS) con dettaglio per mese 01-2020/01-2024**



La numerosità di ogni quartile e il dettaglio dei mesi dall'intervista è riportato nella Tabella 13.

**Tabella 13. Distribuzione del campione analizzato - COVID-19 pregressa**

COVID-19 pregressa n	Totale		Femmine		Maschi	
	%	n	%	n	%	n
No	740	42,2	376	40,4	740	42,2
Sì	1.013	57,8	555	59,6	1013	57,8
Sì - Q1 (mesi 6-14)	254	14,5	160	17,2	254	14,5
Sì - Q2 (mesi 15-26)	290	16,5	157	16,9	290	16,5
Sì - Q3 (mesi 21-27)	219	12,5	104	11,2	219	12,5
Sì - Q4 (mesi 28-48)	250	14,3	134	14,4	250	14,3
<b>Totale</b>	<b>1753</b>	<b>100</b>	<b>931</b>	<b>100</b>	<b>1753</b>	<b>100</b>

### 3.3 I sintomi

Per ogni sintomo long COVID-like sono state calcolate le prevalenze nel campione e in particolari sottogruppi dello stesso (soggetti senza e con condizioni croniche, oggetto dei sottocapitoli 3.3.2 e 3.3.3) assieme ai valori degli OR (crudi e aggiustati per sesso ed età), come misura di associazione del sintomo tra chi ha avuto una COVID-19 pregressa e chi no.

Nel campione analizzato la prevalenza di almeno un sintomo long COVID-like risulta pari al 60,2% (57,2-63,2%) per i pazienti con storia positiva di COVID-19, mentre scende a 56,9% (53,5-60,5%) in chi dichiara di non avere mai avuto la malattia. La prevalenza significativamente più alta si riscontra per i soggetti che fanno parte del primo quartile 64,6% (58,7-70,4%) (Q1, mesi 6-14 dall'intervista). Nei quartili successivi le prevalenze diminuiscono, aumentando nuovamente solo nell'ultimo quartile. Considerando i due sessi, il sesso femminile mostra prevalenze più elevate 64,3% (60,3-68,3%), con valori che rimangono più alti anche se si osservano i quartili. Tabella 14

**Tabella 14. Distribuzione dei sintomi long COVID - like nel campione idoneo**

COVID-19 pregressa	Almeno un sintomo long COVID-like negli ultimi 6 mesi								
	Totale			Femmine			Maschi		
	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)
No	421	56,9 (53,5-60,5)	2,6 (2,2)	223	59,3 (54,3-64,3)	2,6 (2,1)	198	54,4 (49,3-59,5)	2,6 (2,3)
Sì	610	60,2 (57,2-63,2)	2,8 (2,3)	357	64,3 (60,3-68,3)	3,0 (2,4)	253	55,2 (50,7-59,8)	2,4 (2,4)
Sì - Q1 (mesi 6-14)	164	64,6 (58,6-70,4)	2,9 (2,2)	106	66,3 (58,9-73,6)	3,1 (2,4)	58	61,7 (51,9-71,5)	2,6 (1,7)
Sì - Q2 (mesi 15-26)	186	64,1 (58,6-70,0)	2,8 (2,4)	102	65,0 (57,5-72,4)	3 (2,5)	84	63,2 (55,0-71,4)	2,6 (2,2)
Sì - Q3 (mesi 21-27)	111	50,7 (44,1-57,3)	2,6 (2,3)	60	57,7 (48,2-67,2)	3,4 (2,7)	51	44,3 (35,3-53,4)	1,7 (1,3)
Sì - Q4 (mesi 28-48)	149	59,6 (53,5-65,7)	2,6 (2,3)	89	66,4 (58,4-74,4)	2,7 (2,2)	60	51,7 (42,6-60,8)	2,5 (2,4)

Osservando la distribuzione dei sintomi, ordinati dal più al meno frequente, il sintomo più prevalente nei soggetti con storia di COVID-19 (vs chi non ha sperimentato la malattia) risulta essere la difficoltà a dormire 16,0% (13,7-18,2%) vs 14,9% (12,3-17,4%) seguita dall'affaticamento 12,8% (10,8-14,9%) vs 8,9% (6,9-11,0) e dallo stato d'ansia 11,0% (9,0-12,9%) vs 10,1% (8,0-12,3).

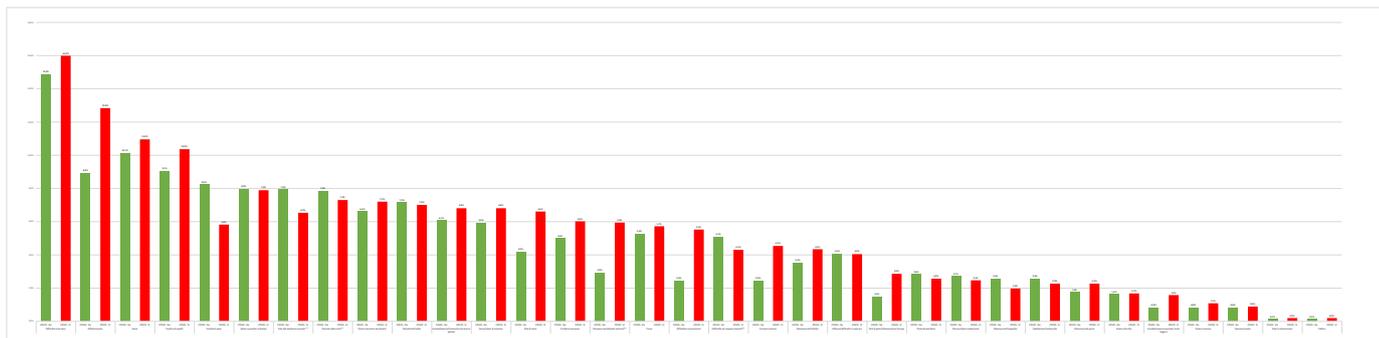
In termini di prevalenza, differenze significative (o vicine alla significatività stabilita,  $p < 0,05$ ) si osservano solo per i seguenti sintomi:

- affaticamento 12,8% (10,8-14,9%) vs 8,9% (6,9-11,0%);
- difficoltà a concentrarsi 5,5% (4,1-6,9%) vs 2,4% (1,3-3,5%);
- eruzioni cutanee 4,5% (3,3-5,8%) vs 2,4% (1,3-3,5%);
- mal di gola/infiemmazione faringe 2,9% (1,8-3,9%) vs 1,5% (0,6-2,4%). Figura 11 e Tabella 15

Dal calcolo degli OR aggiustati per sesso ed età, chi ha avuto una precedente malattia da COVID-19 rispetto ai controlli, ha un aOR 1,6 (1,2-2,2) di avere affaticamento; aOR 2,2 (1,3-3,8) di avere difficoltà a concentrarsi; aOR 2,1 (1,0-4,2) di avere mal di gola/infiemmazione faringe e aOR 1,9 (1,1-3,3) di avere eruzioni cutanee. Figura 12 e Tabella 15

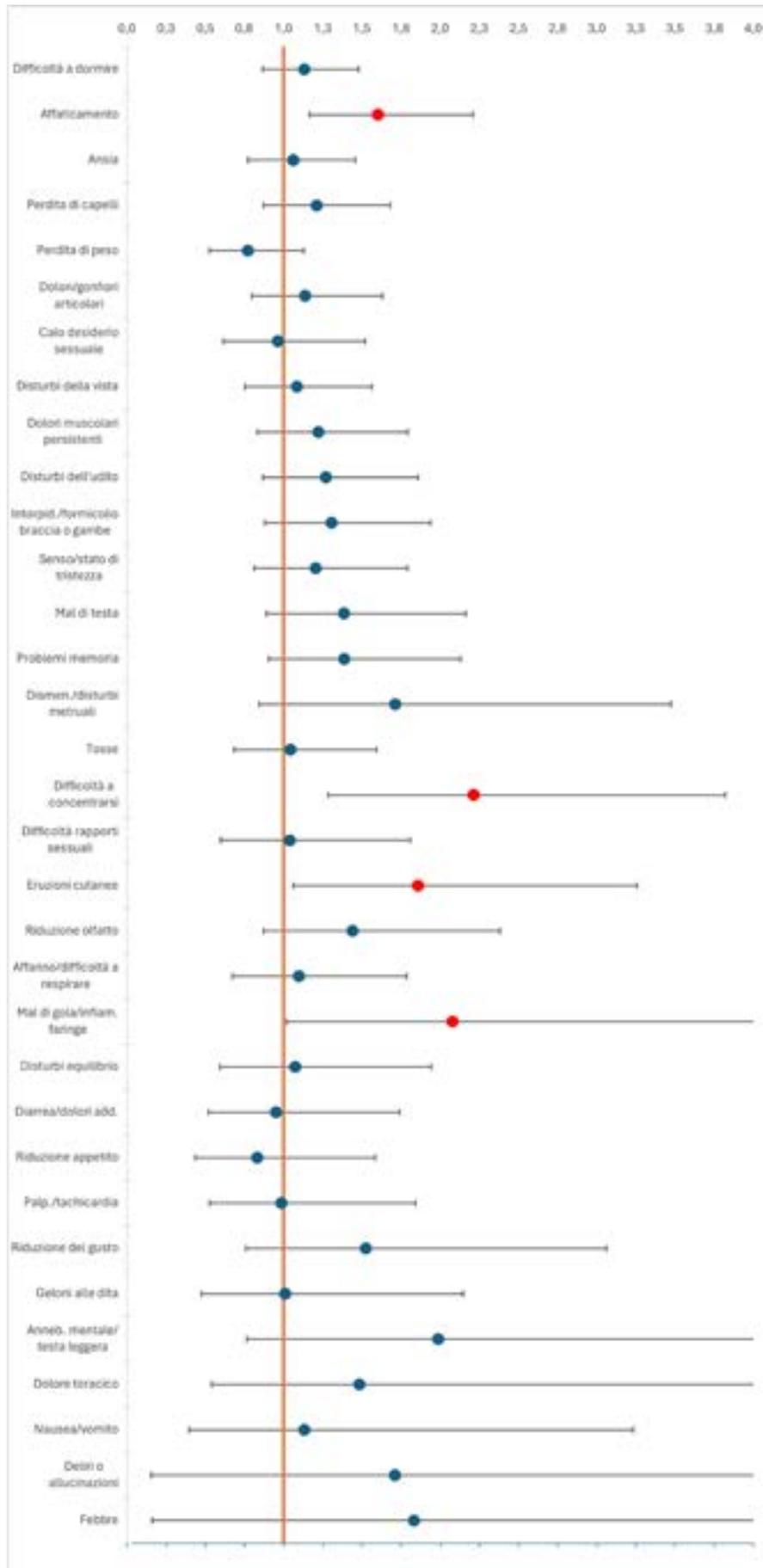
I RAP, ovvero il rischio attribuibile di popolazione, per questi sintomi risulta essere di 21,7% per l'affaticamento, di 31,5% per la difficoltà a concentrarsi, di 27,4% per le eruzioni cutanee e di 30,3% per il mal di gola.

Figura 11. Prevalenza dei sintomi long COVID - like nel campione analizzato



## SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

Figura 12. Odds Ratio aggiustati per sesso ed età dei sintomi long COVID - like nel campione analizzato



Analizzando nel dettaglio le prevalenze dei sintomi per quartili, sia per i sintomi elencati in precedenza (affaticamento, difficoltà a concentrarsi e mal di gola/infiemmazione faringe) che per altri, come dolore toracico, le prevalenze più alte si registrano nel primo quartile:

- affaticamento - Q1 17,7% (13,0-22,4%) vs 8,9% (6,9-11,0%),
- difficoltà a concentrarsi - Q1 6,7% (3,6-9,8%) vs 2,4% (1,3-3,5%),
- mal di gola/infiemmazione faringe - Q1 4,3% (1,8-6,8%) vs 1,5% (0,6-2,4%),
- dolore toracico - Q1 2,4% (0,5-4,2%) vs 0,8% (0,2-1,5%). Figura 13 e Tabella 21

Come mostrato in Figura 8, per molti dei sintomi indagati, le prevalenze tendono a diminuire progressivamente nei quartili successivi al primo (eccezione fatta per il Q4), con valori che ritornano sovrapponibili a quelli dei soggetti che non hanno avuto la COVID-19.

Stesso andamento delle prevalenze seguono gli aOR, che risultano più alti nel primo quartile per poi decrescere tornando a valori molto vicini ad 1. Tra i sintomi con prevalenze sensibilmente più alte nei pazienti con storia di COVID-19 pregressa, gli aOR risultano essere maggiori di 1 nel primo quartile per:

- affaticamento - Q1 aOR 2,1 (1,4-3,2);
- difficoltà a concentrarsi - Q1 aOR 2,9 (1,5-5,8);
- mal di gola/infiemmazione faringe - Q1 aOR 2,8 (1,2,-6,5);
- dolore toracico - Q1 aOR 3,2 (1,0-10,0). Figura 14 e Tabella 15





# SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

Tabella 15. Prevalenze e OR (crudi e aggiustati per sesso ed età) nel campione analizzato

Sintomi	COVID-19 progressa	Totale											
		n	(%)	CI 95%	OR	CI 95%	p	OR aggiustato per sesso ed età	CI 95%	p			
Febbre	No	1	0,1%	0,0%	0,4%	1,5	0,1	16,3	0,76	1,8	0,3	21,0	0,63
	SI	2	0,2%	0,0%	0,5%								
	SI-Q1	0	0,0%	0,0%	0,0%								
	SI-Q2	1	0,3%	0,0%	1,0%								
	SI-Q3	0	0,0%	0,0%	0,0%								
SI-Q4	1	0,4%	0,0%	1,2%									
Affaticamento	No	66	8,9%	6,9%	11,0%	1,5	1,1	2,1	0,01	1,6	1,2	2,2	0,00
	SI	130	12,8%	10,8%	14,9%								
	SI-Q1	45	17,7%	13,0%	22,4%								
	SI-Q2	33	11,4%	7,7%	15,0%								
	SI-Q3	16	7,3%	3,9%	10,8%								
SI-Q4	36	14,4%	10,0%	18,8%									
Tosse	No	39	3,3%	3,7%	6,9%	1,1	0,7	1,7	0,68	1,0	0,7	1,6	0,84
	SI	58	5,7%	4,3%	7,2%								
	SI-Q1	17	6,7%	3,6%	9,8%								
	SI-Q2	17	5,9%	3,2%	8,6%								
	SI-Q3	13	5,9%	2,8%	9,1%								
SI-Q4	11	4,4%	1,9%	6,9%									
Affanno/difficoltà a respirare	No	30	4,1%	2,6%	5,5%	1,0	0,6	1,6	0,99	1,1	0,7	1,8	0,71
	SI	41	6,0%	2,8%	3,3%								
	SI-Q1	14	5,5%	2,9%	8,3%								
	SI-Q2	8	2,8%	0,9%	4,6%								
	SI-Q3	5	2,3%	0,3%	4,3%								
SI-Q4	14	5,6%	2,7%	8,5%									
Mal di testa	No	31	4,2%	2,7%	5,6%	1,6	1,0	2,5	0,01	1,4	0,9	2,2	0,15
	SI	67	6,6%	5,1%	8,1%								
	SI-Q1	13	3,1%	2,4%	7,8%								
	SI-Q2	19	6,6%	3,7%	9,4%								
	SI-Q3	13	5,6%	2,8%	9,1%								
SI-Q4	22	8,8%	5,3%	12,3%									
Ansia	No	35	10,1%	8,0%	12,3%	1,1	0,8	1,5	0,58	1,1	0,8	1,5	0,71
	SI	111	11,0%	9,0%	12,9%								
	SI-Q1	32	12,8%	8,5%	16,7%								
	SI-Q2	34	11,7%	8,0%	15,4%								
	SI-Q3	21	9,6%	5,7%	13,3%								
SI-Q4	24	9,6%	5,9%	13,3%									
Deliri o allucinazioni	No	1	0,1%	0,0%	0,4%	1,5	0,1	16,3	0,76	1,7	0,2	19,1	0,66
	SI	2	0,2%	0,0%	0,5%								
	SI-Q1	1	0,4%	0,0%	1,2%								
	SI-Q2	1	0,3%	0,0%	1,0%								
	SI-Q3	0	0,0%	0,0%	0,0%								
SI-Q4	0	0,0%	0,0%	0,0%									
Senso/stato di tristezza	No	44	5,9%	4,2%	7,6%	1,2	0,8	1,7	0,47	1,2	0,8	1,8	0,36
	SI	69	6,8%	5,3%	8,4%								
	SI-Q1	14	5,5%	3,7%	8,3%								
	SI-Q2	23	7,9%	4,8%	11,0%								
	SI-Q3	16	7,3%	3,9%	10,8%								
SI-Q4	16	6,4%	3,4%	9,4%									
Annabbiamento mentale/ testa leggera	No	6	0,8%	0,2%	1,5%	2,0	0,8	3,0	0,18	2,0	0,8	3,1	0,18
	SI	16	1,6%	0,8%	2,3%								
	SI-Q1	5	2,0%	0,3%	3,7%								
	SI-Q2	6	2,3%	0,4%	3,7%								
	SI-Q3	3	1,4%	0,0%	2,9%								
SI-Q4	2	0,8%	0,0%	1,9%									
Difficoltà a dormire	No	110	14,3%	12,3%	17,4%	1,1	0,8	1,4	0,52	1,1	0,9	1,5	0,36
	SI	162	16,0%	13,7%	18,2%								
	SI-Q1	45	17,7%	13,0%	22,4%								
	SI-Q2	54	18,6%	14,1%	23,1%								
	SI-Q3	27	12,3%	8,0%	16,7%								
SI-Q4	36	14,4%	10,0%	18,8%									
Difficoltà a concentrarsi	No	18	2,4%	1,3%	3,5%	2,1	1,4	4,0	0,00	2,3	1,3	3,8	0,00
	SI	36	3,3%	4,1%	6,9%								
	SI-Q1	17	6,7%	3,6%	9,8%								
	SI-Q2	12	4,1%	1,8%	6,4%								
	SI-Q3	13	5,9%	2,8%	9,1%								
SI-Q4	14	5,6%	2,9%	8,5%									

Tabella 15. Prevalenze e OR (crudi e aggiustati per sesso ed età) nel campione analizzato (segue)

Sintomi	COVID-19 pregressa	Totale											
		n	(%)	CI 95%	OR	CI 95%	p	OR aggiustato per sesso età	CI 95%	p			
Problemi memoria	No	37	5,0%	3,4%	6,6%								
	SI	41	6,0%	4,6%	7,5%	1,2	0,8	1,9	0,36	1,4	0,9	2,1	0,13
	SI-Q1	15	5,9%	3,0%	8,8%	1,2	0,6	2,2	0,58	1,2	0,6	2,3	0,56
	SI-Q2	17	5,9%	3,2%	8,6%	1,1	0,8	1,5	0,58	1,2	0,9	1,6	0,33
	SI-Q3	14	6,6%	3,2%	9,0%	1,1	0,9	1,3	0,42	1,2	1,0	1,5	0,13
SI-Q4	15	6,0%	3,2%	8,9%	1,0	0,9	1,2	0,54	1,1	0,9	1,3	0,25	
Intorpidimento/ omicidio a braccia e gambe	No	45	6,1%	4,4%	7,8%								
	SI	69	6,8%	5,3%	8,4%	1,1	0,8	1,7	0,34	1,3	0,9	1,9	0,19
	SI-Q1	19	7,6%	4,2%	10,7%	1,2	0,7	2,2	0,43	1,3	0,7	2,2	0,42
	SI-Q2	16	6,0%	3,7%	11,3%	1,2	1,0	1,6	0,20	1,3	1,0	1,7	0,26
	SI-Q3	11	5,0%	2,1%	7,9%	0,9	0,7	1,2	0,54	1,0	0,8	1,3	0,69
SI-Q4	13	5,2%	2,4%	8,0%	1,0	0,8	1,1	0,61	1,0	0,9	1,2	0,54	
Disturbi equilibrio	No	22	2,8%	1,8%	4,0%								
	SI	26	2,6%	1,6%	3,5%	0,9	0,5	1,6	0,73	1,1	0,6	1,9	0,81
	SI-Q1	8	3,1%	1,0%	5,3%	1,1	0,5	2,5	0,80	1,2	0,5	2,8	0,67
	SI-Q2	9	3,1%	1,1%	5,1%	1,0	0,7	1,6	0,82	1,1	0,8	1,7	0,37
	SI-Q3	4	1,8%	0,1%	3,6%	0,9	0,6	1,2	0,41	0,9	0,7	1,4	0,74
SI-Q4	5	2,0%	0,1%	3,7%	0,9	0,7	1,2	0,68	1,0	0,8	1,3	0,83	
Disturbi dell'udito	No	53	7,2%	5,3%	9,0%								
	SI	71	7,0%	5,4%	8,6%	1,0	0,7	1,4	0,90	1,1	0,9	1,3	0,22
	SI-Q1	23	9,8%	6,2%	13,3%	1,4	0,9	2,3	0,17	1,6	1,0	2,7	0,07
	SI-Q2	19	6,6%	3,7%	9,4%	1,0	0,7	1,3	0,73	1,1	0,8	1,4	0,65
	SI-Q3	10	4,6%	1,8%	7,3%	0,9	0,7	1,1	0,18	1,0	0,8	1,3	0,83
SI-Q4	17	6,8%	3,7%	9,9%	1,0	0,9	1,1	0,85	1,1	0,9	1,3	0,27	
Disturbi della vista	No	58	7,8%	5,9%	9,8%								
	SI	74	7,3%	5,7%	8,9%	0,9	0,6	1,3	0,68	1,1	0,8	1,6	0,64
	SI-Q1	25	9,8%	6,2%	13,3%	1,1	0,8	2,1	0,12	1,3	0,8	2,2	0,25
	SI-Q2	20	6,9%	4,0%	9,8%	0,9	0,7	1,2	0,61	1,0	0,7	1,3	0,86
	SI-Q3	11	5,0%	2,1%	7,9%	0,9	0,7	1,1	0,16	0,9	0,8	1,2	0,86
SI-Q4	18	7,2%	4,0%	10,4%	1,0	0,9	1,1	0,74	1,0	0,9	1,2	0,91	
Riduzione dell'olfatto	No	36	3,5%	2,2%	4,8%								
	SI	44	4,3%	3,1%	5,6%	1,2	0,8	2,0	0,38	1,4	0,9	2,4	0,15
	SI-Q1	13	5,1%	2,4%	7,8%	1,5	0,7	3,9	0,24	1,7	0,8	3,3	0,15
	SI-Q2	12	4,3%	1,8%	6,8%	1,1	0,8	1,5	0,63	1,1	0,8	1,6	0,46
	SI-Q3	11	5,0%	2,1%	7,9%	1,1	0,9	1,4	0,31	1,2	1,0	1,6	0,11
SI-Q4	8	3,2%	1,0%	5,4%	1,0	0,8	1,2	0,81	1,0	0,8	1,3	0,84	
Riduzione del gusto	No	13	1,8%	0,8%	2,7%								
	SI	13	2,3%	1,4%	3,2%	1,3	0,7	2,6	0,46	1,5	0,8	3,1	0,23
	SI-Q1	4	1,6%	0,0%	3,1%	0,9	0,3	2,8	0,85	1,0	0,3	3,1	0,09
	SI-Q2	7	2,4%	0,6%	4,2%	1,2	0,7	1,9	0,49	1,3	0,8	2,1	0,30
	SI-Q3	4	1,8%	0,1%	3,6%	1,0	0,7	1,5	0,54	1,2	0,8	1,7	0,48
SI-Q4	8	3,2%	1,0%	5,4%	1,2	0,9	1,5	0,18	1,3	1,0	1,6	0,05	
Mal di gola/ infiammazione faringea	No	11	1,3%	0,6%	2,4%								
	SI	29	2,3%	1,8%	3,2%	2,0	1,0	3,9	0,06	2,1	1,0	4,2	0,04
	SI-Q1	11	4,3%	1,8%	6,8%	3,0	1,3	7,0	0,01	2,8	1,2	6,5	0,02
	SI-Q2	10	3,4%	1,3%	5,5%	1,5	1,0	2,4	0,05	1,6	1,0	2,4	0,04
	SI-Q3	4	1,8%	0,1%	3,6%	1,1	0,7	1,6	0,79	1,1	0,7	1,6	0,69
SI-Q4	4	1,8%	0,0%	3,2%	1,0	0,8	1,4	0,90	1,1	0,8	1,4	0,69	
Nausea/ vomito	No	6	0,8%	0,2%	1,3%								
	SI	9	0,9%	0,3%	1,5%	1,1	0,4	3,1	0,36	1,1	0,4	3,2	0,82
	SI-Q1	2	0,8%	0,0%	1,9%	1,0	0,2	4,8	0,97	0,9	0,2	4,6	0,91
	SI-Q2	5	1,7%	0,2%	3,2%	1,3	0,8	2,7	0,21	1,5	0,8	2,7	0,22
	SI-Q3	0	0,0%	0,0%	0,0%	1,0	1,0	1,0		1,0	1,0	1,0	
SI-Q4	3	0,8%	0,0%	1,9%	1,0	0,7	1,5	0,99	1,0	0,7	1,6	0,86	
Diarrea/ dolore addominali	No	20	2,7%	1,5%	3,9%								
	SI	25	2,5%	1,5%	3,6%	0,9	0,5	1,7	0,76	1,0	0,5	1,7	0,87
	SI-Q1	8	3,1%	1,0%	5,3%	1,2	0,5	2,7	0,71	1,1	0,5	2,7	0,75
	SI-Q2	7	2,4%	0,6%	4,2%	0,9	0,6	1,5	0,79	1,0	0,6	1,5	0,93
	SI-Q3	4	1,8%	0,1%	3,6%	0,9	0,6	1,3	0,47	0,9	0,6	1,4	0,72
SI-Q4	6	2,4%	0,5%	4,3%	1,0	0,8	1,2	0,80	1,0	0,8	1,3	0,95	
Riduzione dell'appetito	No	19	2,6%	1,4%	3,7%								
	SI	30	3,0%	1,1%	4,9%	0,8	0,4	1,4	0,41	0,8	0,4	1,6	0,58
	SI-Q1	7	2,8%	0,7%	4,8%	1,1	0,4	2,6	0,87	1,0	0,4	2,5	0,94
	SI-Q2	8	2,8%	0,9%	4,6%	1,0	0,7	1,6	0,86	1,1	0,7	1,6	0,78
	SI-Q3	2	0,9%	0,0%	2,2%	0,7	0,4	1,1	0,16	0,8	0,3	1,3	0,31
SI-Q4	3	1,2%	0,0%	2,3%	0,8	0,6	1,1	0,22	0,9	0,6	1,2	0,31	

# SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

Tabella 1.5 Prevalenze e OR (crudi e aggiustati per sesso ed età) nel campione analizzato (segue)

Sintomi	COVID-19 progressa	Totale											
		n	(%)	CI 95%		OR	CI 95%		p	OR aggiustato per sesso ed età	CI 95%		p
Dolore toracico	No	6	0,8%	0,2%	1,5%								
	SI	11	1,1%	0,4%	1,7%	1,3	0,5	3,6	0,56	1,5	0,5	4,1	0,44
	SI-Q1	6	2,4%	0,5%	4,2%	3,0	0,9	9,3	0,06	3,2	1,0	10,0	0,05
	SI-Q2	1	0,3%	0,0%	1,0%	0,7	0,2	1,9	0,43	0,6	0,2	1,9	0,43
	SI-Q3	1	0,5%	0,0%	1,3%	0,8	0,4	1,7	0,59	0,8	0,4	1,7	0,60
SI-Q4	3	1,2%	0,0%	2,8%	1,1	0,8	1,6	0,58	1,1	0,8	1,6	0,48	
Dolori e gonfiori articolari	No	58	8,0%	6,0%	9,9%								
	SI	80	7,9%	6,2%	9,6%	1,0	0,7	1,4	0,96	1,1	0,8	1,6	0,48
	SI-Q1	25	9,8%	6,2%	13,3%	1,3	0,8	2,1	0,36	1,3	0,8	2,1	0,31
	SI-Q2	25	8,8%	5,8%	11,9%	1,0	0,8	1,3	0,73	1,1	0,9	1,4	0,43
	SI-Q3	13	5,9%	2,8%	9,1%	0,9	0,7	1,1	0,32	1,0	0,8	1,2	0,98
SI-Q4	17	6,8%	3,7%	9,9%	1,0	0,8	1,3	0,53	1,0	0,9	1,2	0,80	
Dolori muscolari persistenti	No	49	6,6%	4,8%	8,4%								
	SI	71	7,1%	5,6%	8,8%	1,1	0,8	1,6	0,63	1,2	0,8	1,8	0,31
	SI-Q1	21	9,1%	5,5%	12,6%	1,4	0,8	2,4	0,20	1,4	0,8	2,3	0,25
	SI-Q2	23	7,9%	4,8%	11,0%	1,1	0,9	1,4	0,46	1,3	0,9	1,5	0,38
	SI-Q3	7	3,2%	0,9%	5,5%	0,8	0,6	1,0	0,06	0,8	0,6	1,1	0,23
SI-Q4	20	8,0%	4,8%	11,4%	1,1	0,9	1,2	0,46	1,1	1,0	1,3	0,39	
Gonfi alle dita	No	12	1,6%	0,7%	2,5%								
	SI	17	1,7%	0,9%	2,5%	1,0	0,3	2,2	0,93	1,0	0,3	2,1	0,98
	SI-Q1	3	0,8%	0,0%	1,9%	0,5	0,1	2,2	0,34	0,6	0,1	2,6	0,47
	SI-Q2	5	1,7%	0,3%	3,1%	1,0	0,6	1,7	0,91	1,0	0,6	1,8	0,87
	SI-Q3	5	2,1%	0,3%	4,3%	1,1	0,8	1,6	0,52	1,1	0,8	1,6	0,50
SI-Q4	3	2,0%	0,3%	3,7%	1,1	0,8	1,4	0,69	1,1	0,8	1,4	0,60	
Palpitazioni/tachicardia	No	19	2,6%	1,4%	3,7%								
	SI	23	2,3%	1,4%	3,2%	0,9	0,5	1,6	0,69	1,0	0,5	1,8	0,96
	SI-Q1	6	2,4%	0,5%	4,2%	0,9	0,4	2,3	0,86	1,0	0,4	2,5	0,94
	SI-Q2	5	1,7%	0,2%	3,2%	0,8	0,3	1,3	0,42	0,8	0,3	1,4	0,52
	SI-Q3	5	1,3%	0,3%	4,3%	1,0	0,7	1,3	0,81	1,0	0,7	1,4	0,96
SI-Q4	7	2,8%	0,8%	4,8%	1,0	0,8	1,3	0,84	1,1	0,9	1,3	0,57	
Eruzioni cutanee	No	18	2,4%	1,3%	3,5%								
	SI	46	6,5%	3,5%	9,8%	1,9	1,1	3,3	0,02	1,9	1,1	3,3	0,03
	SI-Q1	10	3,9%	1,5%	6,3%	1,8	0,7	3,8	0,22	1,7	0,8	3,8	0,19
	SI-Q2	18	6,2%	3,4%	9,0%	1,6	1,2	2,3	0,00	1,6	1,2	2,3	0,01
	SI-Q3	9	4,1%	1,5%	6,7%	1,2	0,9	1,6	0,19	1,2	0,9	1,6	0,23
SI-Q4	9	3,6%	1,3%	5,9%	1,1	0,8	1,4	0,33	1,1	0,8	1,4	0,29	
Perdita di capelli	No	67	9,1%	7,0%	11,1%								
	SI	105	10,4%	8,5%	12,2%	1,3	0,8	1,6	0,36	1,2	0,8	1,7	0,25
	SI-Q1	20	7,9%	4,8%	11,2%	0,9	0,5	1,4	0,57	1,0	0,6	1,6	0,85
	SI-Q2	38	13,1%	9,2%	17,0%	1,2	1,0	1,5	0,05	1,3	1,0	1,6	0,04
	SI-Q3	18	8,2%	4,6%	11,9%	1,0	0,8	1,2	0,70	1,0	0,8	1,2	0,84
SI-Q4	29	11,6%	7,6%	15,6%	1,1	1,0	1,2	0,24	1,1	1,0	1,2	0,19	
Dismenorea/disturbi mestruali**	No	11	1,9%	1,3%	4,6%								
	SI	33	5,9%	4,0%	7,9%	2,1	1,0	4,2	0,04	1,7	0,8	3,5	0,13
	SI-Q1	8	5,0%	1,6%	8,4%	1,7	0,7	4,4	0,34	1,7	0,7	4,3	0,38
	SI-Q2	11	7,0%	3,0%	11,0%	1,6	1,0	2,4	0,04	1,4	0,9	2,2	0,12
	SI-Q3	7	6,7%	1,9%	11,3%	1,3	1,0	1,9	0,08	1,2	0,9	1,7	0,24
SI-Q4	7	5,2%	1,5%	9,0%	1,2	0,9	1,5	0,22	1,1	0,8	1,4	0,53	
Calo del desiderio sessuale**	No	39	7,9%	5,6%	10,3%								
	SI	47	6,5%	4,7%	8,3%	0,8	0,5	1,3	0,35	1,0	0,6	1,5	0,86
	SI-Q1	18	10,3%	5,8%	14,9%	1,3	0,7	2,4	0,33	1,3	0,7	2,5	0,33
	SI-Q2	14	7,3%	3,6%	11,0%	1,0	0,7	1,3	0,77	1,0	0,7	1,4	0,84
	SI-Q3	9	3,0%	1,8%	8,2%	0,8	0,7	1,1	0,20	1,0	0,7	1,3	0,76
SI-Q4	6	3,4%	0,7%	6,2%	0,8	0,6	1,0	0,05	0,8	0,7	1,0	0,11	
Difficoltà nei rapporti sessuali**	No	23	3,1%	2,1%	4,0%								
	SI	31	4,3%	2,8%	5,8%	0,8	0,5	1,4	0,33	1,0	0,6	1,8	0,89
	SI-Q1	10	5,7%	2,3%	9,2%	1,1	0,5	2,4	0,74	1,2	0,6	2,6	0,61
	SI-Q2	10	5,3%	2,1%	8,4%	1,0	0,7	1,5	0,95	1,1	0,7	1,5	0,77
	SI-Q3	5	2,8%	0,4%	5,3%	0,8	0,6	1,1	0,21	0,9	0,7	1,3	0,66
SI-Q4	6	3,4%	0,7%	6,2%	0,9	0,7	1,1	0,38	0,9	0,8	1,2	0,64	
Perdita di peso	No	61	8,2%	6,3%	10,2%								
	SI	39	5,8%	4,4%	7,3%	0,7	0,5	1,0	0,05	0,8	0,5	1,1	0,18
	SI-Q1	13	5,1%	2,4%	7,8%	0,6	0,3	1,1	0,10	0,6	0,3	1,3	0,08
	SI-Q2	26	9,0%	5,7%	12,3%	1,0	0,8	1,3	0,71	1,1	0,9	1,4	0,36
	SI-Q3	11	5,0%	2,1%	7,9%	0,8	0,7	1,0	0,32	0,9	0,7	1,3	0,44
SI-Q4	9	3,6%	1,3%	5,9%	0,8	0,7	1,0	0,02	0,8	0,7	1,0	0,07	

### 3.3.1 Focus sui soggetti senza patologie croniche

La Tabella 16 mostra il dettaglio dei soggetti senza cronicità.

**Tabella 16. Storia di pregressa malattia da COVID-19 nel campione analizzato – soggetti senza malattie croniche**

COVID-19 pregressa	Totale		Femmine		Maschi	
	n	%	n	%	n	%
No	489	43,0	240	40,4	249	44,3
Sì	648	57,0	333	59,6	315	55,7
Sì - Q1 (mesi 6-14)	144	12,6	dato non riportato perché le numerosità presenti nei sottogruppi non permettono valutazioni accurate			
Sì - Q2 (mesi 15-26)	177	15,5				
Sì - Q3 (mesi 21-27)	159	14,0				
Sì - Q4 (mesi 28-48)	168	14,8				
Totale	1137	100	573	100	564	100

Per questi soggetti, la prevalenza di almeno un sintomo long COVID-like è pari a 53,7% (49,9 - 57,5%) nei soggetti con storia positiva di COVID-19, e scende a 50,7% (46,2 - 55,1%) in chi non ha mai avuto la malattia. Come visto in precedenza per tutto il campione, anche in questo caso la prevalenza significativamente più alta si riscontra nei soggetti del primo quartile 57,6% (49,6 - 65,7%) (Q1, mesi 6-14 dall'intervista). Nei quartili successivi le prevalenze decrescono, aumentando nuovamente solo nell'ultimo quartile (Q4). Tabella 17

**Tabella 17. Distribuzione dei sintomi long COVID - like nel campione analizzato – soggetti senza malattie croniche**

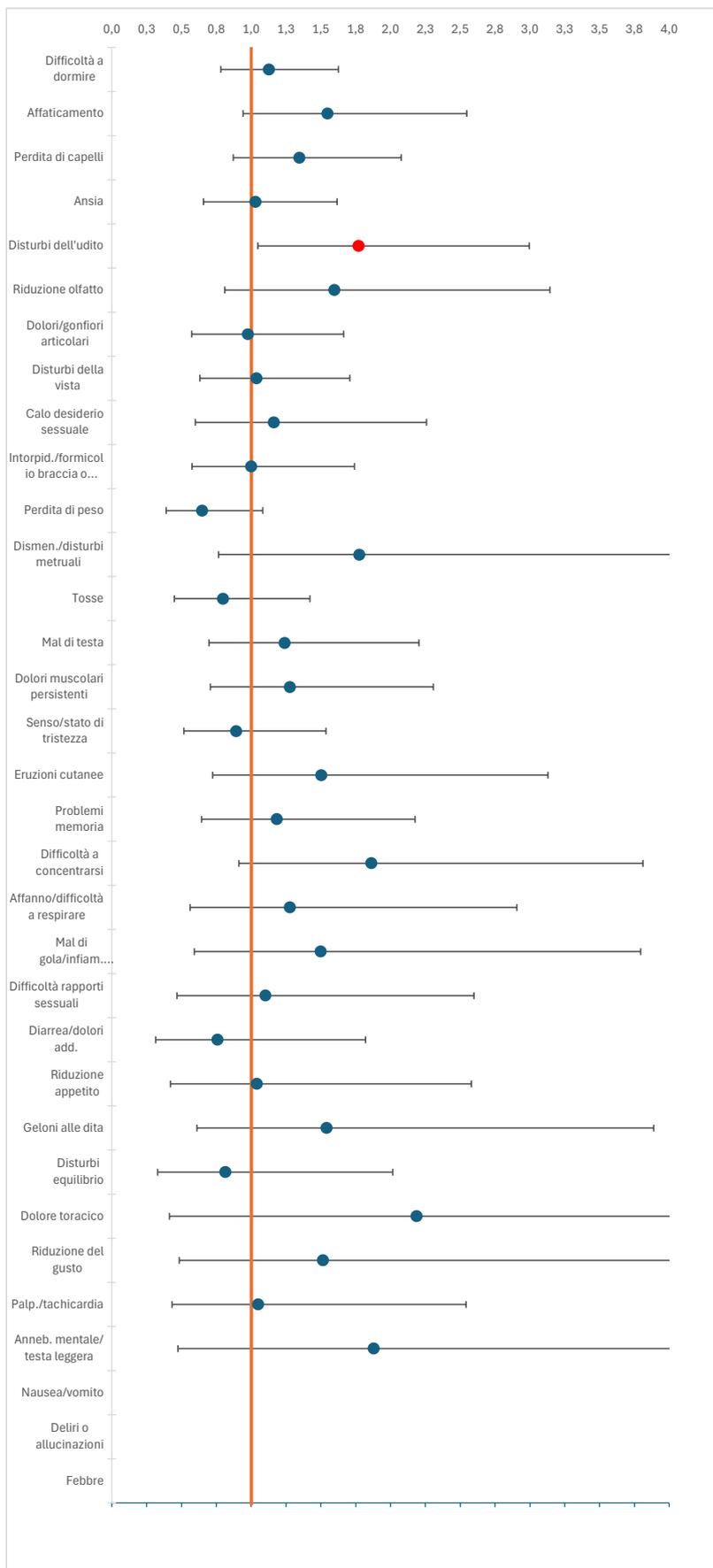
COVID-19 pregressa	Almeno un sintomo long COVID-like negli ultimi 6 mesi								
	Totale			Femmine			Maschi		
	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)
No	248	50,7 (46,2-55,1)	2,2 (1,7)	129	53,8 (47,4-60,1)	2,3 (1,7)	119	47,8 (41,6-54,0)	2,1 (1,7)
Sì	348	53,7 (49,9-57,5)	2,3 (1,9)	194	58,3 (53,0-63,6)	2,6 (2,1)	154	48,9 (43,4-54,4)	2,0 (1,7)
Sì - Q1 (mesi 6-14)	83	57,6 (49,6-65,7)	2,8 (2,3)	dato non riportato perché le numerosità presenti nei sottogruppi non permettono valutazioni accurate					
Sì - Q2 (mesi 15-26)	102	57,6 (50,3-64,9)	2,3 (1,8)						
Sì - Q3 (mesi 21-27)	74	46,5 (38,8-54,3)	2 (1,4)						
Sì - Q4 (mesi 28-48)	89	53,0 (45,4-60,5)	2,2 (1,9)						

Osservando nel dettaglio la distribuzione dei sintomi, ordinati dal più al meno frequente, il sintomo più frequente nei soggetti con storia di COVID-19 (vs in chi dichiara di non avere mai avuto la malattia) continua ad essere la difficoltà a dormire 12,5% (9,9-15,0%) vs 11,7% (8,8-14,5%).

Non emergono differenze significative tra le prevalenze dei sintomi, eccezion fatta per il disturbo dell'udito, la cui prevalenza si attesta a 6,6% (4,7-8,5%) vs 5,1% (3,2-7,1%) per chi dichiara di non avere mai avuto la malattia e con aOR pari a 1,8 (1,0-3,0). Figura 15 e 16



Figura 16. Odds Ratio aggiustati per sesso ed età dei sintomi long COVID - like campione analizzato - soggetti senza malattie croniche)



## SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

Analizzando nel dettaglio le prevalenze dei sintomi per quartili, nei soggetti che hanno avuto la COVID-19 nell'ultimo anno (Q1) emergono alcune differenze significative in sintomi quali:

- affaticamento - Q1 12,5% (7,1-17,9%) vs 5,3% (3,3-7,3%);
- disturbi dell'udito - Q1 11,8% (6,5-17,1%) vs 5,1% (3,2-7,1%);
- riduzione dell'olfatto - Q1 9,0% (4,3-13,7%) vs 2,9% (1,4-4,3%);
- dolore toracico - Q1 2,8% (0,1-5,5%) vs 0,4% (0,2-1,0%).

Anche in questo caso, Figura 12, per molti dei sintomi indagati, le prevalenze tendono a diminuire progressivamente nei quartili successivi al primo, eccezione fatta per il Q4.

Osservando gli OR aggiustati per sesso ed età dei quattro sintomi precedenti, i valori per il Q1 restano sempre sopra a 2:

- affaticamento - Q1 aOR 2,4 (1,3-4,6);
- disturbi dell'udito - Q1 aOR 2,9 (1,5-5,6);
- riduzione dell'olfatto - Q1 aOR 3,7 (1,7 - 8,2);
- dolore toracico - Q1 aOR 7,7 (1,4 - 43,1).

Più in generale, come osservato per l'intero campione, gli aOR seguono lo stesso andamento delle prevalenze, ovvero risultano più alti nel primo quartile, raggiungendo valori intorno ad 1 nei quartili successivi. Figura 18

**Figura 17. Prevalenza dei sintomi long COVID - like (campione analizzato - soggetti senza malattie croniche, suddivisione per quartili)**

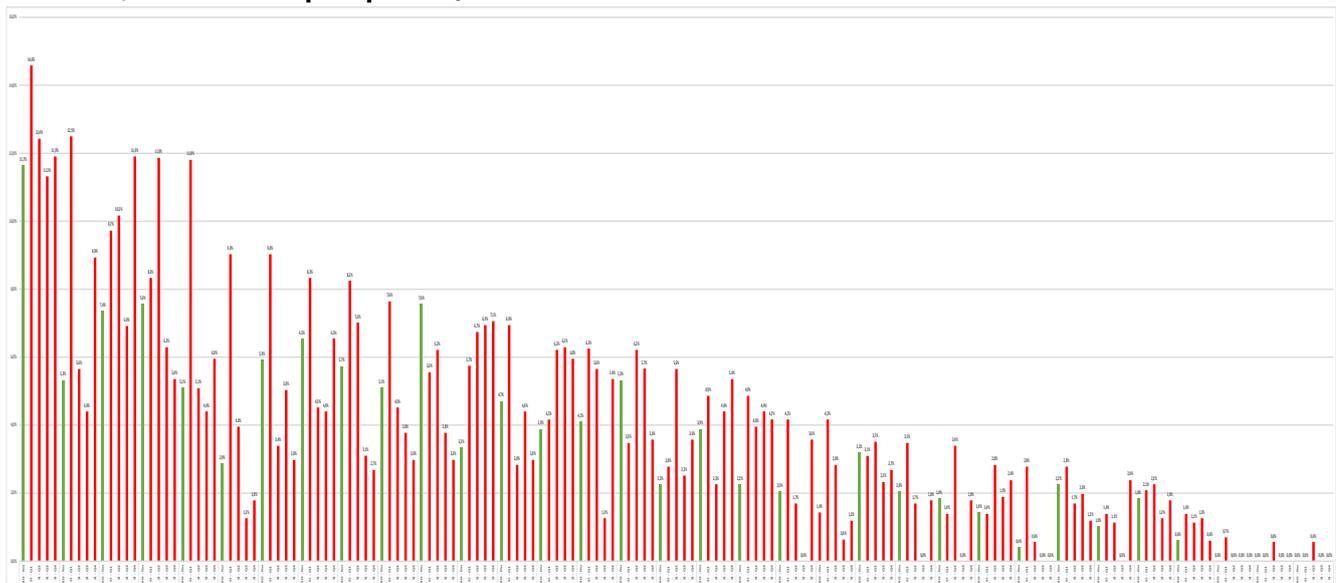
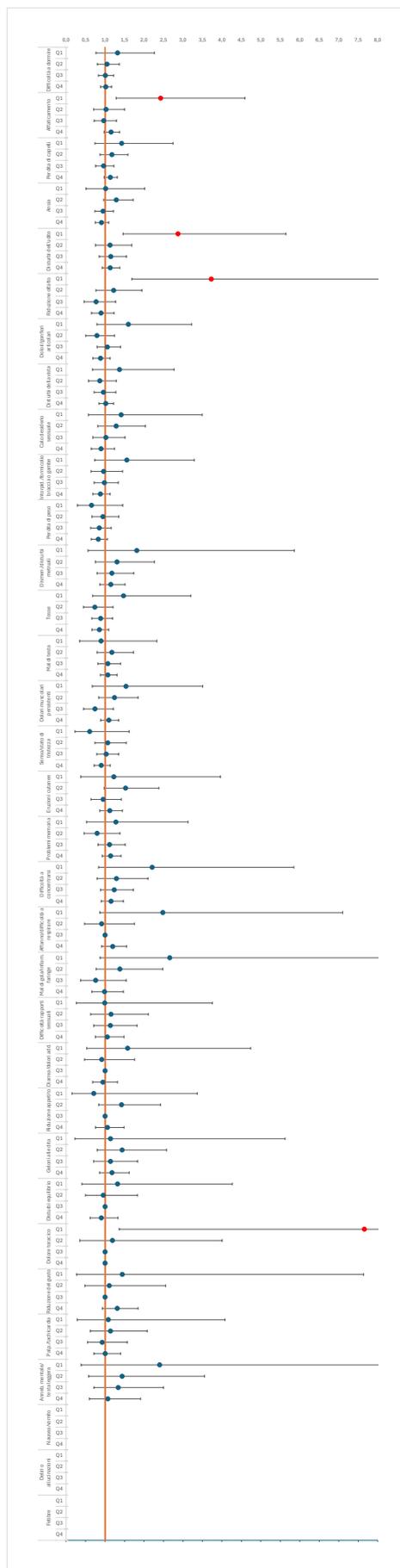


Figura 18. Odds Ratio aggiustati per sesso ed età dei sintomi long COVID - like (campione analizzato - soggetti senza malattie croniche, suddivisione per quartili



### 3.3.2 Focus sui soggetti con malattie croniche

La tabella 24 mostra il dettaglio sui soggetti che riportano di una o più malattie croniche.

**Tabella 18. Storia di pregressa malattia da COVID-19 nel campione analizzato – soggetti con malattie croniche**

COVID-19 pregressa	Totale		Femmine		Maschi	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
No	251	40,7	136	38,0	115	44,6
Sì	365	59,2	222	62,0	143	55,4
Sì - Q1 (mesi 6-14)	110	17,9	dato non riportato perché le numerosità presenti nei sottogruppi non permettono valutazioni accurate			
Sì - Q2 (mesi 15-26)	113	18,3				
Sì - Q3 (mesi 21-27)	60	9,7				
Sì - Q4 (mesi 28-48)	82	13,3				
Totale	616	100	358	100	258	100

Rispetto ai gruppi precedentemente analizzati, per chi ha malattie croniche, la prevalenza di almeno un sintomo long COVID-like cresce, con valori pari a 73,2% (68,6 - 77,7%) per i pazienti con storia positiva di COVID-19, e pari a 68,9% (63,2 - 74,6%) in chi dichiara di non avere mai avuto la malattia. Come già rilevato in precedenza, la prevalenza più alta si riscontra nei soggetti che fanno parte del primo quartile, 75,5% (67,4-83,5%) (Q1, mesi 6-14 dall'intervista), mentre nei quartili successivi le prevalenze scendono, aumentando nuovamente solo nell'ultimo quartile (Tabella 25).

**Tabella 19. Distribuzione dei sintomi long COVID - like nel campione analizzato – soggetti con malattie croniche**

COVID-19 pregressa	Almeno un sintomo long COVID-like negli ultimi 6 mesi								
	Totale			Femmine			Maschi		
	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)	n	% (IC 95%)	media sintomi (DS)
No	173	68,9 (63,2-74,7)	3,1 (2,6)	94	69,1 (61,3-76,9)	3,0 (2,4)	79	68,7 (60,2-77,2)	3,2 (2,8)
Sì	262	71,8 (67,2-76,4)	3,3 (2,6)	163	73,4 (67,6-79,2)	3,6 (2,7)	99	69,2 (61,7-76,8)	2,9 (2,3)
Sì - Q1 (mesi 6-14)	81	73,6 (65,4-81,9)	3,0 (2,0)	dato non riportato perché le numerosità presenti nei sottogruppi non permettono valutazioni accurate					
Sì - Q2 (mesi 15-26)	84	74,3 (66,2-82,4)	3,5 (2,8)						
Sì - Q3 (mesi 21-27)	37	61,7 (49,4-74,0)	3,9 (3,1)						
Sì - Q4 (mesi 28-48)	60	73,2 (63,6-82,8)	3,3 (2,7)						

Anche per i soggetti con cronicità, il sintomo più prevalente continua ad essere la difficoltà a dormire 22,2% (17,9-26,4%) vs 21,1% (16,1-26,16%) dei soggetti che dichiarano di non avere mai avuto la malattia. In ordine di frequenza, gli altri due sintomi sono l'affaticamento, 21,9% (17,7-26,1%) vs 15,9% (11,4-20,5%), e l'ansia, 16,2% (12,4-19,9%) vs 15,1% (10,7-19,6%). Figura 14

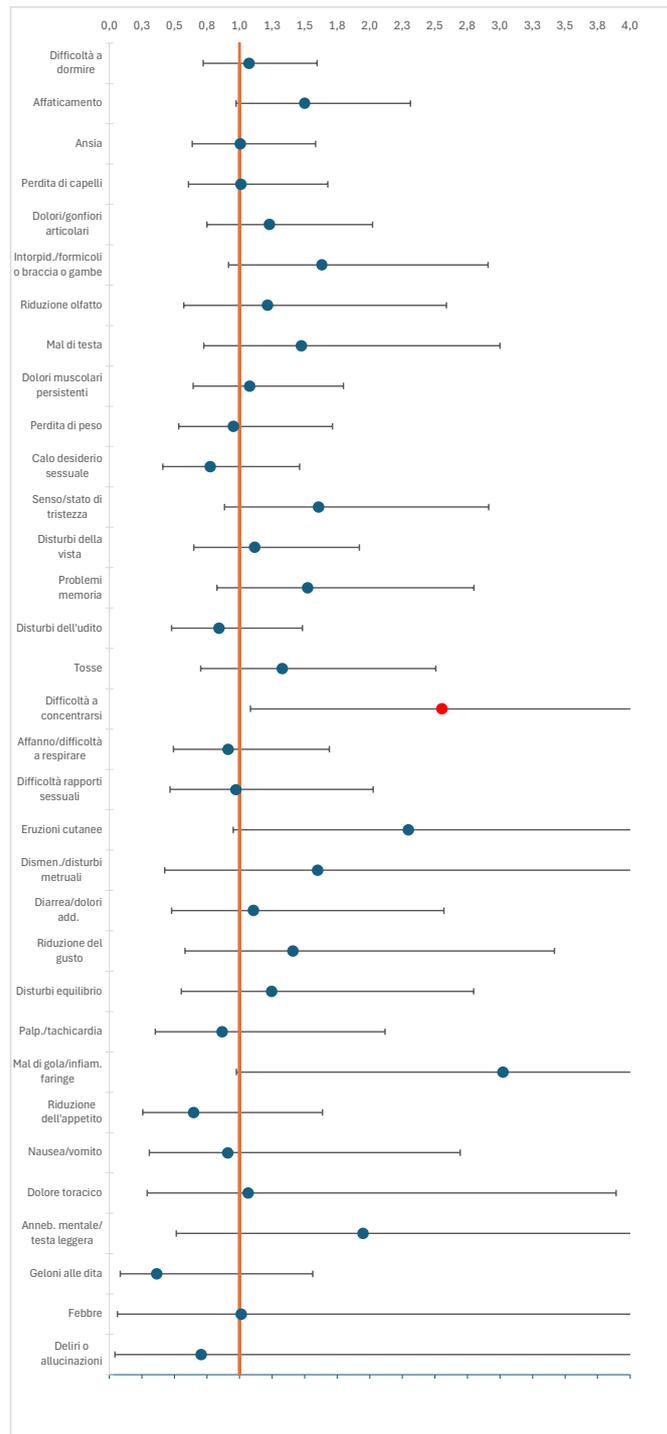
Tra le prevalenze nei due gruppi, differenze significative emergono solo per la difficoltà a concentrarsi: 7,7% (4,9-10,4%) vs 2,8% (0,7-4,8%) mentre si avvicinano alla significatività per mal di gola/infiammazione faringe: 4,1% (2,1-6,1%) vs 1,6% (0,0-3,1%).

Valutando gli aOR, per la difficoltà a concentrarsi si osservano valori pari a 2,6 (1,1-6,0) e per il mal di gola/infiammazione faringe pari a 3,0 (1,0-9,4) . Figura 15



## SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

Figura 20. Odds Ratio aggiustati per sesso ed età dei sintomi long COVID - like (campione analizzato - soggetti con malattie croniche)



Analizzando nel dettaglio le prevalenze dei sintomi per quartili, nei soggetti che hanno avuto la COVID-19 nell'ultimo anno (Q1) emergono differenze significative solo per la difficoltà a concentrarsi Q1 9,1% (3,7-14,5%) vs 2,8% (0,7-4,8%).

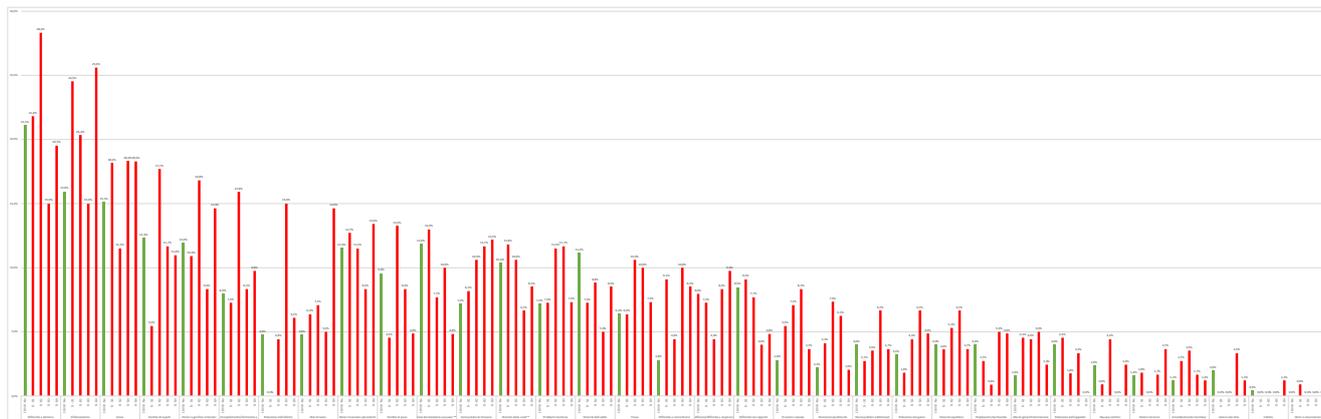
Per alcuni sintomi, tra cui il mal di testa, è l'ultimo quartile (Q4) ad avere la prevalenza più alta 14,6% (7,0-22,3%) vs 4,8% (2,1-7,4%). Figura 16

Anche in questo caso, per molti dei sintomi indagati, le prevalenze tendono in buona misura a diminuire progressivamente nei quartili successivi (anche se si evidenziano ancora prevalenze leggermente più alte per il Q4), ritornando a valori sovrapponibili a quelli di chi ha una storia negativa per COVID-19. Non si evidenziano soggetti affetti da cronicità che dichiarano di aver sperimentato una riduzione dell'olfatto nel Q1.

In tutti i sintomi che presentano un'associazione statisticamente significativa, non si evidenziano mai valori di aOR superiori a 2, eccezion fatta per la difficoltà a concentrarsi, che nel Q1 presenta un OR di 3,4 (1,2,-9,7).

Come descritto per i precedenti sottogruppi analizzati, gli OR seguono lo stesso andamento delle prevalenze, ovvero risultano più alti in Q1, per poi scendere con valori intorno ad 1 nei quartili successivi. Figura 17

**Figura 21. Prevalenza dei sintomi long COVID - like (campione analizzato - soggetti con malattie croniche, suddivisione per quartili)**





## 4. DISCUSSIONE

I risultati offrono una serie di spunti di riflessione interessanti, che meritano di essere commentati dopo aver riassunto brevemente alcune delle scelte metodologiche effettuate nell'indagine e così da contestualizzarne meglio l'eventuale impatto.

In relazione all'effetto generato dall'introduzione del test della memoria, considerando i risultati e le stime disponibili (22), questo test ha verosimilmente contribuito a non selezionare un massimo di 10-15 soggetti con long COVID, quasi tutti potenzialmente concentrati nella fascia d'età 66-85. Questo potrebbe aver contribuito, seppur in maniera minima, ad una parziale sottostima di alcuni sintomi tra cui, in primis, la perdita della memoria e altri sintomi correlabili alla brain fog. È altrettanto vero però che la mancata selezione ha interessato, seppur in misura variabile, anche i soggetti senza storia di COVID-19 (fascia d'età 66-85 maggiormente interessata), pertanto il test non dovrebbe avere condizionato significativamente né le prevalenze degli altri sintomi indagati, né la loro distribuzione tra soggetti con o senza COVID-19 pregressa.

Del campione che ha superato il test, rappresentativo della popolazione regionale in termini di sesso, fascia d'età, AUSL di appartenenza e area di residenza, sono stati poi esclusi 126 soggetti che hanno riferito di avere avuto la COVID-19 negli ultimi sei mesi dall'intervista. Va considerato che, vista la natura dell'indagine e delle domande, questa scelta è risultata necessaria per considerare le risposte ottenute come proxy di sintomatologia long COVID.

Indubbiamente la scelta, più restrittiva rispetto alla definizione di long COVID fornita dall'OMS e da ISS, ha contribuito a generare una sottostima delle prevalenze indagate.

Ha però avuto il vantaggio di identificare, in maniera specifica, la presenza di sintomi long COVID-like: escludendo con certezza i sintomi imputabili alla fase acuta è stato possibile evidenziare con maggiore accuratezza la presenza di differenze tra soggetti con o senza storia di COVID-19.

Considerando i sintomi indagati, la prevalenza di almeno un sintomo long COVID-like nel campione risulta diversa tra soggetti con COVID-19 e gruppo di controllo, con valori superiori (benché non significativi) per il primo gruppo: 60,2% (57,2 - 63,2%) vs 56,9% (53,5 - 60,5%). Questa differenza si fa più evidente se si analizzano i due sessi separatamente, e se si tiene conto dell'effetto tempo dalla malattia. Coerentemente con quanto descritto in letteratura infatti, dove il sesso femminile risulta maggiormente propenso a sviluppare il long COVID e dove gli effetti della malattia sono più evidenti a pochi mesi di distanza dalla COVID-19, le prevalenze di almeno un sintomo long COVID-like per questi due sottogruppi sono risultate più alte. Analizzando più nel dettaglio l'effetto tempo, i soggetti che hanno avuto la COVID-19 tra i sei mesi ed un anno dall'intervista mostrano una prevalenza più alta, con valori che ritornano poi ad essere sostanzialmente sovrapponibili a quelli del gruppo di controllo nei due quartili successivi. Peculiare, invece, è l'andamento riscontrato nell'ultimo quartile (tempo tra ultima COVID-19 ed intervista, da due a quattro anni) dove la prevalenza di almeno un sintomo long COVID ritorna a valori paragonabili a quelle dei primi quartili. Questo effetto, riscontrabile anche per molti dei sintomi indagati, può verosimilmente essere dovuto ad una maggiore severità dei casi di COVID-19 sperimentati in quel periodo, dove, senza vaccinazione e con coperture non ancora ottimali, le varianti di SARS-CoV-2 circolanti esitavano in forme di malattia più severe e con maggiore rischio di ospedalizzazione e, di conseguenza, ad un maggior rischio di sviluppare di long COVID (6).

Gli stessi trend, ovvero prevalenze di almeno un sintomo long COVID-like più alte nel gruppo con COVID-19 pregressa specialmente nel sesso femminile e in chi ha contratto la malattia entro l'anno, si osservano anche se si stratifica per malattie croniche.

Chi dichiara di non avere malattie croniche presenta una prevalenza di almeno un sintomo long COVID-like generalmente più bassa (53,7% (49,9-57,5%) contro i 50,7% (46,2-55,1%) del gruppo di controllo); invece chi ha una o più malattie croniche presenta invece valori più alti (71,8% (67,2-76,4%) contro i 68,9% (63,2-74,7%) del gruppo di controllo).

Questo riscontro non sorprende, vista l'impossibilità dell'indagine di discriminare con accuratezza se e in che misura i sintomi riportati dagli intervistati siano direttamente imputabili al long COVID oppure se causati da una malattia cronica/altra problematica di salute coesistente. Si sottolinea pertanto come, tanto per l'intero campione quanto per il sottogruppo dei pazienti cronici, sia importante valutare le prevalenze paragonandole a quelle del gruppo di controllo: solo così è possibile avere una visione d'insieme, minimizzando l'effetto di fattori di confondimento sottostanti.

Procedendo ad un confronto tra le prevalenze per almeno un sintomo long COVID-like con la letteratura, dove la prevalenza dei soggetti con almeno un sintomo long COVID si attesta tra il 45% e il 57% circa, nell'indagine si osservano valori leggermente superiori rispetto all'atteso (23,24).

Occorre tenere presente però che questo tipo di paragone, così come quello affrontato in seguito per i sintomi long COVID-like più prevalenti, risente di numerose variabili (e.g. numero di sintomi indagati, tipo di studio, caratteristiche del campione analizzato e endpoint prefissati) e serve a capire se l'indagine, il cui scopo è quello di individuare delle prevalenze di popolazione, fornisca risultati attendibili, senza risentire eccessivamente di bias e fattori confondenti non rilevati in fase di conduzione dello studio.

Procedendo poi ad analizzare nel dettaglio le prevalenze per sintomo, la prima cosa che si evidenzia, indipendentemente dalle percentuali, è che per quasi tutti i sintomi indagati i pattern (prevalenze più alte nel sesso femminile e nei soggetti con cronicità) e i trend (prevalenze più alte nel primo quartile) sopradescritti sono mantenuti.

Il sintomo più prevalente, anche nei sottogruppi analizzati, risulta essere la difficoltà a dormire. Sebbene questa sia più alta rispetto al gruppo di controllo, non si evidenziano differenze statisticamente rilevanti: questo lascia presupporre che, almeno a livello di popolazione, la sua prevalenza complessiva non sia direttamente condizionata dal long COVID quanto piuttosto da un insieme di cause eterogenee rispetto alle quali il long COVID contribuisce solo marginalmente. Confrontando comunque le prevalenze riscontrate nel campione analizzato (range tra 16-20%), queste appaiono in buona misura sovrapponibili con quanto descritto in letteratura, dove si evidenziano stime tra il 19%, e il 25%- 28%, con solo pochi studi che indicano valori superiori (45%)(25-28).

Per il secondo sintomo più prevalente in quasi tutti i sottogruppi analizzati, ovvero l'affaticamento, emergono invece alcune peculiarità. A differenza della difficoltà a dormire, infatti, per questo sintomo si evidenziano prevalenze significativamente più alte nel gruppo dei soggetti con pregressa COVID-19, rispetto al controllo. Quanto emerso però non sorprende, visto che come descritto in letteratura, l'affaticamento rimane uno dei sintomi maggiormente associato al long COVID. Stando alle più recenti pubblicazioni, le prevalenze per questo sintomo si attestano a valori tra il 21% e il 29% (25,7% e 27% 32%) (23,25,29-31). Nell'indagine, tuttavia, le prevalenze appaiono leggermente inferiori a quanto descritto, con valori pari al 12,8% per l'intero campione, e tra l'8% e il 22% rispettivamente per pazienti senza e con cronicità sottostanti. Dal calcolo degli aOR, il gruppo dei soggetti COVID-19 ha un odds 1,6 volte maggiore di avere questo sintomo rispetto al controllo (valore che sale a 2,4 se si considerano i soggetti del Q1 senza patologie croniche). Questo risultato si traduce in un RAP stimabile al 21,7% dei casi di

affaticamento da attribuire ad una pregressa COVID-19. È senz'altro evidente come questo risultato, meritevole di approfondimenti, possa configurarsi come un problema di salute pubblica, considerando le conseguenze generate, in termini di popolazione, sia da un punto di vista produttivo che di benessere psico-sociale.

Tra gli altri sintomi che, oltre all'affaticamento, hanno mostrato prevalenze significative più alte nei soggetti con storia di COVID-19 si ritrovano poi la difficoltà a concentrarsi, il mal di gola/faringite e i disturbi cutanei. Questi sintomi hanno mantenuto prevalenze più elevate anche considerando fattori di aggiustamento quali sesso, età e presenza/assenza di cronicità.

Per quanto riguarda la difficoltà a concentrarsi, sintomo molto spesso associato al long COVID e parte del quadro sintomatologico della brain fog, nel campione analizzato si ritrovano prevalenze intorno al 5,5%, e che raggiungono il 7,7% nei soggetti con cronicità (addirittura il 10% se si considera l'effetto tempo in questo sottogruppo). Quanto trovato appare leggermente inferiore ai valori descritti in letteratura, dove si riportano percentuali tra il 13 % (IC 1,3%-71%) e il 32%(23).

Analizzando gli aOR, il gruppo dei soggetti COVID-19 mostra un odds 1,2 volte maggiore di avere questo sintomo rispetto al controllo. Questo si traduce in un RAP stimabile al 31,5% dei casi di difficoltà a concentrarsi da attribuire ad una pregressa COVID-19. Come per l'affaticamento, l'impatto di questo sintomo risulta non trascurabile, specialmente se si considera che il sintomo fa spesso parte di quadri sintomatologici più ampi che, oltre a compromettere notevolmente la qualità della vita dei pazienti, richiedono un'attenzione particolare, sia nella diagnosi differenziale che nel follow-up.

Non trascurabile poi il fatto che l'affaticamento e i disturbi della memoria (in cui ritroviamo anche la difficoltà a concentrarsi), assieme al mal di testa, fanno parte del cluster sintomatologico detto "chronic fatigue like syndrome" (sindrome da fatica cronica). Questo cluster rappresenta il più frequente tra i quattro cluster recentemente descritti per il long COVID, e proposti come marker di gravità della malattia(6).

Per gli altri due sintomi in cui si sono evidenziate variazioni significative rispetto al gruppo di controllo, ovvero mal di gola/infiammazione faringe ed eruzioni cutanee, le prevalenze sono risultate piuttosto in linea con quanto presente in letteratura.

Per il primo sintomo, infatti, la prevalenza si aggira tra il 2-4% a seconda del sottogruppo analizzato, con valori in letteratura che si attestano tra il 2,1% e il 3,5 %, se non anche più elevate (6,4%); mentre per il secondo sintomo, invece, la prevalenza è del 4,5%, a fronte di valori tra il 2,5% - 5,4% in letteratura, che arrivano però fino al 7%(25,29,30).

Dal calcolo degli aOR, per le eruzioni cutanee il gruppo dei soggetti COVID-19 mostra un odds 1,9 maggiore di avere questo sintomo rispetto al controllo; per il mal di gola, invece, questo sale a 2,1.

Quanto trovato si traduce in un rischio attribuibile di popolazione stimabile al 27,4% dei casi di eruzioni cutanee e al 30,3% di casi di mal di gola/faringite nel campione attribuibile ad una pregressa COVID-19. Sicuramente quest'ultimi hanno un impatto minore rispetto ai sintomi discussi in precedenza; non va però sottovalutato come questi possano contribuire a determinare un aumento della richiesta sanitaria, specialmente a carattere specialistico, nella popolazione. A ciò poi si somma, almeno per i disturbi dermatologici, l'impatto diretto che questi possono avere sulla vita delle persone, contribuendo ad alterare il benessere psico-fisico della persona e a complicare il reintegro in società dopo la malattia.

Merita inoltre sottolineare che, negli ultimi anni, ci sono stati molti studi che hanno mostrato un'associazione tra i disturbi cutanei e il long COVID. Sebbene il sintomo di per sé sia altamente aspecifico, l'indagine è riuscita a evidenziare una problematica emergente, configurandosi, come un utile strumento di sorveglianza.

Considerando le analisi per sottogruppi (cronicità e tempo intercorso tra l'intervista e la malattia), queste hanno contribuito a mettere in luce alcuni aspetti interessanti dell'indagine.

Il primo aspetto riguarda i disturbi dell'udito, la cui distribuzione tra soggetti con COVID-19 pregressa e controlli non risulta diversa nel campione generale, ma che, invece, per i soggetti senza cronicità mostra valori significativamente superiori per chi ha avuto la COVID-19, con una prevalenza pari a 6,6% (e che sale a 11,8% considerando solo il primo quartile). Questa appare in linea con quanto descritto in letteratura, dove le prevalenze di questo sintomo si aggirano fra 6,1% e il 13,1%(26,32). Dal calcolo degli aOR per questo sottogruppo, i soggetti con COVID-19 mostrano un odds doppio (triplo se si considerano i soggetti del primo quartile) di avere questo sintomo rispetto al controllo.

Il risultato non sorprende, visto il tropismo mostrato dal virus per il tessuto nervoso, e risulta meritevole di approfondimento con altri tipi di studio, visto il possibile grado di disabilità che il sintomo può generare in termini di popolazione.

Il secondo aspetto, già accennato all'inizio della discussione, è il trend evidenziatosi con l'analisi effettuata sui quartili, con prevalenze e aOR superiori nel primo quartile che tendono a tornare a valori simili a quelli del gruppo di controllo nei quartili successivi. Questo risultato contribuisce a confermare come, da un lato, chi ha avuto la COVID-19 abbia, fino ad un anno dalla malattia, una maggiore probabilità di presentare una sintomatologia associabile al long COVID; d'altro canto questa probabilità tende a diminuire col tempo, tornando a livelli simili a quelli del gruppo di controllo dopo un anno e mezzo dalla malattia.

Il terzo aspetto riguarda sempre l'analisi dei quartili, e come questa abbia permesso di evidenziare prevalenze in eccesso per altri due sintomi: riduzione dell'olfatto e dolore toracico. Questo risultato conferma la capacità dell'indagine di discriminare la presenza di sintomi, anche specifici, e non deve sorprendere il fatto che queste differenze siano emerse solo nell'analisi per quartili: entrambi i sintomi, infatti, sono accomunati dall'essere spesso autolimitanti e molto meno frequenti un'anno dopo la COVID-19.

Partendo dalla riduzione dell'olfatto, questa è stata fin dall'inizio uno dei sintomi distintivi del long COVID: già nel 2020, era stata infatti ampiamente riconosciuta la correlazione tra questo sintomo e l'infezione da SARS-CoV-2, visto il tropismo specifico che questo mostra per le vie nervose, e in particolare quelle olfattive, causando danni, spesso temporanei, alla capacità olfattiva.

Sebbene l'analisi sull'intero campione non abbia mostrato differenze, nel gruppo dei soggetti senza patologie croniche le prevalenze si attestano al 9,0% per i soggetti appartenenti al primo quartile, con un odds di quasi quattro volte superiore rispetto al controllo.

Osservando le prevalenze descritte in letteratura (tra il 11,2% e il 14,7%), queste appaiono piuttosto in linea con quanto trovato nell'indagine (25,26).

Anche per il dolore toracico, si riscontrano prevalenze superiori solo nella valutazione per quartili, sebbene a differenza della riduzione dell'olfatto, questo sintomo mostri un'associazione più robusta sia nell'intero campione che nei soggetti senza cronicità, con valori che nel primo quartile si attestano rispettivamente a 2,4% e 2,8% e con un odds di quasi otto volte superiore rispetto al controllo (tre se si considerano solo i soggetti senza cronicità).

Il confronto con la letteratura, i cui valori si attestano tra il 5,2% e l'11% arrivando in alcuni casi fino al 17%, evidenzia senz'altro un'importante sottostima del sintomo nell'indagine (25,29,32). Una delle cause che ha generato questa sottostima può essere data dall'esclusione di soggetti con COVID-19 recente, visto che il sintomo è più frequentemente descritto nelle fasi iniziali della malattia e tende poi ad autorisolversi nei primi 6 mesi circa (33). La differenza, dunque, rispetto ai disturbi dell'olfatto appare più evidente, visto che quest'ultimo sintomo tende a persistere in misura maggiore (almeno fino a sei mesi - un anno dalla malattia). Gli eccessi rilevati per questi due sintomi, così come quello per i disturbi dell'udito, sono senz'altro meritevoli di attenzione e suggeriscono di intraprendere scelte organizzative scalabili, volte alla

modularità e all'integrazione, così da permettere risposte in tutte le fasi della sintomatologia, e specialmente durante il primo anno dove la richiesta, perlopiù di area specialistica, risulta maggiore. Se è vero infatti che questi sintomi hanno la tendenza ad autolimitarsi nel tempo, non si può e non si deve sottovalutarne né l'impatto in acuto, visto il carico di malattia generato, né in cronico, visto che la prognosi a lungo termine resta ancora incerta(34,35).

Un modello sanitario che possa fornire risposte efficaci ai sintomi finora descritti trova indubbiamente il suo identikit nel modello teorizzato da Onder e successivamente ripreso e supportato nel report dell'OMS della Regione Europea(16). Questo modello, che prevede una gestione strutturata dei pazienti basata sul livello di assistenza necessario, indica due punti di ingresso iniziali nel sistema delle cure: la medicina generale, per i pazienti non ospedalizzati (o il pediatra di libera scelta per i bambini), e l'ospedale con una visita di follow-up, per coloro che sono stati ricoverati per COVID-19. Da questi due punti, i pazienti possono essere indirizzati, se necessario, a centri clinici specializzati per la gestione del long COVID, in base al loro livello di complessità clinica. Questo modello integrato, garantendo un'assistenza adeguata e mirata e attraverso la collaborazione tra medici di base, ospedali e centri specializzati, assicurerebbe un percorso di cura continuo e coordinato e garantirebbe una riduzione dell'uso improprio di servizi sanitari, migliorando la qualità generale dell'assistenza dei pazienti con long COVID.

Una breve parentesi meritano poi i risultati relativi ai soggetti con patologie croniche, dove l'analisi per quartili non evidenzia particolari differenze tra soggetti con e senza storia di COVID-19.

È verosimile che questo risultato sia, in minima parte, dovuto alla numerosità del sottogruppo ma soprattutto generato dall'eterogeneità di questo gruppo di soggetti che, presentando condizioni di cronicità diverse tra loro, non ha permesso di discriminare in maniera accurata la presenza di eventuali eccessi tra i sintomi indagati.

Dei restanti sintomi indagati, oltre venti mostrano prevalenze sovrapponibili a quelle del gruppo di controllo. Il dato permane anche stratificando per patologia cronica e per sesso, ed evidenzia come, a livello di popolazione, non sembrano esserci differenze significative tra chi ha avuto o meno la COVID-19, per buona parte della sintomatologia presa in esame. Senz'altro questo riscontro contribuisce a ridimensionare il burden della sintomatologia long COVID-like a livello di popolazione, e rassicura su come, dopo almeno sei mesi dalla malattia, non si evidenzino prevalenze anomale per molti sintomi, anche gravi, a cui il long COVID risulta associato. Occorreranno però sicuramente altre valutazioni in merito, visto che per alcuni sintomi, da tempo associati al long COVID, come la dispnea/difficoltà a respirare, le prevalenze sono risultate molto inferiori rispetto all'atteso (5% vs 21% da letteratura) e non si sono evidenziate differenze nel campione analizzato(25).

Anche l'impatto della vaccinazione e l'effetto generato da una pregressa ospedalizzazione per COVID-19, dovranno essere valutati con studi più approfonditi, visto che, per motivi diversi, la sorveglianza non ha potuto sfruttare queste informazioni per fornire indicazioni utili in merito (oltre il 90% dei soggetti partecipanti, infatti, è vaccinato e, di contro, il numero di soggetti ospedalizzati per COVID-19 era veramente esiguo).

Al netto di questi limiti, occorre infine sottolineare come la modalità di sorveglianza scelta sia risultata utile ed efficiente per monitorare l'andamento del long COVID e la prevalenza dei sintomi ad esso associati. Rispetto a metodiche tradizionali, la sorveglianza effettuata è risultata costo e tempo efficace, ed il suo futuro impiego ripetuto dovrebbe pertanto essere valutato vista la necessità di

## SINTOMI LONG COVID-LIKE IN TOSCANA: STUDIO DI PREVALENZA

evidenziare con maggiore precisione la patologia ed il suo burden nonché eventuali cambiamenti dettati da variabili come tempo, variante circolante e stagionalità.

## 5. CONCLUSIONI

I risultati, pur considerando i limiti dello studio, sottolineano l'importanza di una valutazione continua del long COVID, del suo impatto e delle sue manifestazioni, per comprendere meglio le dinamiche di questa patologia a livello di popolazione.

Dall'indagine emerge come per alcuni sintomi si evidenzino un impatto significativo sulla popolazione. Alcuni sintomi caratteristici del long COVID, come affaticamento e difficoltà a concentrarsi, sono infatti sensibilmente più frequenti nei soggetti con una storia di pregressa COVID-19 rispetto al resto della popolazione. Inoltre, per questi soggetti, si osserva anche un aumento nella prevalenza di sintomi più specifici, come disturbi dell'udito, del gusto e dolore toracico. Sebbene spesso si autolimitino entro un anno dalla malattia, questi sintomi risultano estremamente rilevanti sia dal punto di vista psicofisico che sociale, e possono generare una richiesta significativa di assistenza specialistica.

Questi risultati evidenziano l'importanza di attuare una sorveglianza ripetuta e suggeriscono la necessità di mantenere o, se non presenti, creare percorsi organizzativi che permettano ai soggetti con long COVID di ricevere cure e trattamenti adeguati. Ciò risulta fondamentale, vista l'eterogeneità delle manifestazioni, la loro intensità e la durata nel tempo di questa patologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=Definition,months%20with%20no%20other%20explanation.>
2. [https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U09.9.](https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U09.9)
3. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4943-long-covid-e-diabete-mellito.html#:~:text=In%20particolare%2C%20lo%20studio%20condotto,post%2Dacuta%20della%20malattia%20infettiva.>
4. [https://www.cdc.gov/mis/about/index.html.](https://www.cdc.gov/mis/about/index.html)
5. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023 Jun 1;183(6):566.
6. Gentilotti E, Górska A, Tami A, Gusinow R, Mirandola M, Rodríguez Baño J, et al. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort. *EClinicalMedicine.* 2023 Aug;62:102107.
7. Høeg TB, Ladhani S, Prasad V. How methodological pitfalls have created widespread misunderstanding about long COVID. *BMJ Evid Based Med.* 2024 Jun;29(3):142–6.
8. Onder G, Floridia M, Giuliano M, et al. Indicazioni ad interim sui principi di gestione del Long-COVID. Versione del 1° luglio 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID-19 n. 15/2021).
9. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb;9(2):129.
10. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html.](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html)
11. The Lancet. Long COVID: 3 years in. *The Lancet.* 2023 Mar;401(10379):795.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort study data stratified by recruitment setting. 27 October 2022. ECDC: Stockholm; 2022. .
13. Heller O, Chun Y, Shapira S, Troen A, Shlomo Y, Acri M, et al. Prevalence of Long-COVID Among Low-Income and Marginalized Groups: Evidence From Israel. *Int J Public Health.* 2022 Nov 28;67.
14. [https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/sobre\\_lagencia/comite\\_assessor\\_covid19/230120\\_Informe-Long-Covid-.pdf](https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/sobre_lagencia/comite_assessor_covid19/230120_Informe-Long-Covid-.pdf) [Internet]. Situació actual de la COVID-19 persistent a Catalunya. Càrrega estimada, recursos assistencials, experiències internacionals i àrees d'incertesa.
15. [https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023,](https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023) [Internet]. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 30 March 2023. London: Office for National Statistics; 2023.
16. Service delivery models for post COVID-19 condition in selected European countries: summary report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024.
17. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74(1):55–64.
18. Magnusson K, Skyrud KD, Suren P, Greve-Isdahl M, Størdal K, Kristoffersen DT, et al. Healthcare use in 700 000 children and adolescents for six months after covid-19: before and after register based cohort study. *BMJ.* 2022 Jan 17;e066809.
19. Tene L, Bergroth T, Eisenberg A, David SS Ben, Chodick G. Risk factors, health outcomes, healthcare services utilization, and direct medical costs of patients with long COVID. *International Journal of Infectious Diseases.* 2023 Mar;128:3–10.
20. Tufts J, Guan N, Zemedikun DT, Subramanian A, Gokhale K, Myles P, et al. The cost of primary care consultations associated with long COVID in non-hospitalised adults: a retrospective cohort study

- using UK primary care data. *BMC Primary Care*. 2023 Nov 20;24(1):245.
21. Floridia M, Grassi T, Giuliano M, Tiple D, Pricci F, Villa M, et al. Characteristics of Long-COVID care centers in Italy. A national survey of 124 clinical sites. *Front Public Health*. 2022 Aug 19;10.
  22. Cheetham NJ, Penfold R, Giunchiglia V, Bowyer V, Sudre CH, Canas LS, et al. The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 Aug;62:102086.
  23. Mudgal SK, Gaur R, Rulaniya S, T L, Agarwal R, Kumar S, et al. Pooled Prevalence of Long COVID-19 Symptoms at 12 Months and Above Follow-Up Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023 Mar 18;
  24. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan;55:101762.
  25. Natarajan A, Shetty A, Delanerolle G, Zeng Y, Zhang Y, Raymont V, et al. A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms. *Syst Rev*. 2023 May 27;12(1):88.
  26. Kuodi P, Gorelik Y, Gausi B, Bernstine T, Edelstein M. Characterization of post-COVID syndromes by symptom cluster and time period up to 12 months post-infection: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023 Sep;134:1–7.
  27. Seighali N, Abdollahi A, Shafiee A, Amini MJ, Teymouri Athar MM, Safari O, et al. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024 Feb 6;24(1):105.
  28. Rochmawati E, Iskandar AC, Kamilah F. Persistent symptoms among post-COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2024 Jan 25;33(1):29–39.
  29. Rahmati M, Udeh R, Yon DK, Lee SW, Dolja-Gore X, McEvoy M, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term sequelae of COVID-19 2-year after SARS-CoV-2 infection: A call to action for neurological, physical, and psychological sciences. *J Med Virol*. 2023 Jun 8;95(6).
  30. Woodrow M, Carey C, Ziauddeen N, Thomas R, Akrami A, Lutje V, et al. Systematic Review of the Prevalence of Long COVID. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Jul 1;10(7).
  31. Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024 Mar;30(3):328–35.
  32. Di Gennaro F, Belati A, Tulone O, Diella L, Fiore Bavaro D, Bonica R, et al. Incidence of long COVID-19 in people with previous SARS-Cov2 infection: a systematic review and meta-analysis of 120,970 patients. *Intern Emerg Med*. 2023 Aug 30;18(5):1573–81.
  33. Tsampasian V, Bäck M, Bernardi M, Cavarretta E, Dębski M, Gati S, et al. Cardiovascular disease as part of Long COVID: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol*. 2024 Feb 21;
  34. Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, Lyon DM, Shih RY, Frasnelli JA, et al. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *Lancet Neurol*. 2021 Sep;20(9):753–61.
  35. Giussani G, Westenberg E, Garcia-Azorin D, Bianchi E, Yusof Khan AHK, Allegri RF, et al. Prevalence and Trajectories of Post-COVID-19 Neurological Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2024;58(2):120–33.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Sintomi	COVID-19 pregressi	FEMMINE										MASCHI									
		n	%	CI 95%	OR	CI 95%	n	OR aggiustato per età	CI 95%	n	n2	CI 95%	OR	CI 95%	n	OR aggiustato per età	CI 95%	n			
Febbre	Tot	0	0.0%	0.0%	0.0%																
	0-100	0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0	0.0	0.0							0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	101-1000	0	0.0%	0.0%	0.0%										0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	1001-10000	0	0.0%	0.0%	0.0%										0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	>10000	0	0.0%	0.0%	0.0%										0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Affaticamento	Tot	95	11.2%	8.6%	14.9%	2.7	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0			95	5.0%	3.7%	6.7%	0.0	0.0	0.0	
	0-100	88	10.2%	7.9%	13.2%	2.7	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0			88	4.3%	3.2%	5.7%	0.0	0.0	0.0	0.0
	101-1000	10	1.2%	0.7%	2.1%	1.1	0.8	0.4	0.0	0.0	0.0			10	0.5%	0.3%	0.7%	0.0	0.0	0.0	0.0
	1001-10000	2	0.2%	0.1%	0.4%	1.2	0.9	0.4	0.0	0.0	0.0			2	0.1%	0.0%	0.2%	0.0	0.0	0.0	0.0
	>10000	5	0.6%	0.3%	1.1%	1.7	1.2	0.6	0.0	0.0	0.0			5	0.2%	0.1%	0.4%	0.0	0.0	0.0	0.0
Tosse	Tot	88	10.4%	7.9%	13.9%	3.8	1.0	0.0	0.0	0.0			88	4.6%	3.5%	6.1%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	0-100	12	1.4%	0.9%	2.4%	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			12	0.6%	0.4%	0.9%	0.0	0.0	0.0	0.0
	101-1000	12	1.4%	0.9%	2.4%	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			12	0.6%	0.4%	0.9%	0.0	0.0	0.0	0.0
	1001-10000	4	0.5%	0.3%	1.1%	0.8	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0			4	0.2%	0.1%	0.3%	0.0	0.0	0.0	0.0
	>10000	6	0.7%	0.4%	1.3%	1.2	0.9	0.4	0.0	0.0	0.0			6	0.3%	0.2%	0.5%	0.0	0.0	0.0	0.0
Difficoltà di deambulazione	Tot	14	1.7%	1.1%	2.7%	1.5	0.7	0.0	0.0	0.0			14	0.7%	0.5%	1.0%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	0-100	10	1.2%	0.8%	1.9%	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0			10	0.5%	0.3%	0.7%	0.0	0.0	0.0	0.0
	101-1000	2	0.2%	0.1%	0.4%	0.8	0.5	0.2	0.0	0.0	0.0			2	0.1%	0.0%	0.2%	0.0	0.0	0.0	0.0
	1001-10000	1	0.1%	0.0%	0.2%	0.6	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0			1	0.0%	0.0%	0.1%	0.0	0.0	0.0	0.0
	>10000	1	0.1%	0.0%	0.2%	0.6	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0			1	0.0%	0.0%	0.1%	0.0	0.0	0.0	0.0
Mal di testa	Tot	14	1.7%	1.1%	2.7%	1.5	0.8	0.3	0.0	0.0			14	0.7%	0.5%	1.0%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	0-100	10	1.2%	0.8%	1.9%	1.0	0.6	0.3	0.0	0.0	0.0			10	0.5%	0.3%	0.7%	0.0	0.0	0.0	0.0
	101-1000	2	0.2%	0.1%	0.4%	0.8	0.5	0.2	0.0	0.0	0.0			2	0.1%	0.0%	0.2%	0.0	0.0	0.0	0.0
	1001-10000	1	0.1%	0.0%	0.2%	0.6	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0			1	0.0%	0.0%	0.1%	0.0	0.0	0.0	0.0
	>10000	1	0.1%	0.0%	0.2%	0.6	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0			1	0.0%	0.0%	0.1%	0.0	0.0	0.0	0.0
Svevia	Tot	87	10.3%	7.8%	13.8%	3.2	0.8	0.1	0.0	0.0			87	4.5%	3.4%	5.9%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	0-100	28	3.3%	2.4%	4.6%	1.0	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0			28	1.4%	1.0%	1.9%	0.0	0.0	0.0	0.0
	101-1000	20	2.4%	1.7%	3.3%	0.8	0.6	0.3	0.0	0.0	0.0			20	1.0%	0.7%	1.4%	0.0	0.0	0.0	0.0
	1001-10000	12	1.4%	1.0%	1.9%	0.4	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0			12	0.6%	0.4%	0.8%	0.0	0.0	0.0	0.0
	>10000	27	3.2%	2.3%	4.4%	0.7	0.5	0.2	0.0	0.0	0.0			27	1.3%	0.9%	1.7%	0.0	0.0	0.0	0.0
Svevia e affaticamento	Tot	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				
	0-100	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				
	101-1000	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				
	1001-10000	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				
	>10000	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				
Difficoltà di dormire	Tot	14	1.7%	1.1%	2.7%	1.5	0.8	0.3	0.0	0.0			14	0.7%	0.5%	1.0%	0.0	0.0	0.0	0.0	
	0-100	10	1.2%	0.8%	1.9%	1.0	0.6	0.3	0.0	0.0	0.0			10	0.5%	0.3%	0.7%	0.0	0.0	0.0	0.0
	101-1000	2	0.2%	0.1%	0.4%	0.8	0.5	0.2	0.0	0.0	0.0			2	0.1%	0.0%	0.2%	0.0	0.0	0.0	0.0
	1001-10000	1	0.1%	0.0%	0.2%	0.6	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0			1	0.0%	0.0%	0.1%	0.0	0.0	0.0	0.0
	>10000	1	0.1%	0.0%	0.2%	0.6	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0			1	0.0%	0.0%	0.1%	0.0	0.0	0.0	0.0
Difficoltà di concentrazione	Tot	10	1.2%	0.8%	1.9%	1.0	0.6	0.3	0.0	0.0			10	0.5%	0.3%	0.7%	0.0	0.0	0.0	0.0	
	0-100	10	1.2%	0.8%	1.9%	1.0	0.6	0.3	0.0	0.0	0.0			10	0.5%	0.3%	0.7%	0.0	0.0	0.0	0.0
	101-1000	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				
	1001-10000	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				
	>10000	0	0.0%	0.0%	0.0%									0	0.0%	0.0%	0.0%				

