

БОЛКА ПРИ COVID-19

РЕЗЮМЕ

БОЛКА ПРИ COVID-19

Ив. Миланов

Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“, Медицински Университет София

ABSTRACT

PAIN AND COVID-19

I. Milanov

University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Medical University Sofia

Болката е един от най-честите симптоми при COVID-19, независимо от тежестта на протичане на инфекцията. Най-честите болкови синдроми са главоболие и миалгия. Могат да възникнат в острата фаза на инфекцията и да преминат или да останат хронични. При 10% от преболевалите пациенти възниква постковиден синдром с хронична умора, диспнея, синдром на мозъчната мъгла с когнитивни нарушения, хронични болкови синдроми и нарушен сън. Най-честите оплаквания са от болки в гърба, главоболие и миалгия. При 30% от пациентите миалгията отговаря на критериите за фибромиалгия. Свързва се с централна сензитизация и невропатна болка. При постковидният синдром най-чести са болките в гърба при пациенти с BMI над 30 и са свързани със стрес, тревожност, депресия, липса на двигателна активност и продължителна седяща работа online. Главоболието при пост-COVID синдрома има характеристиката на хронична мигрена, тензионно главоболие или ново ежедневно персистиращо главоболие. Хроничното тензионно главоболие, както и мигрената се характеризират с невропатна болка, поради централна сензитизация. Новото ежедневно персистиращо главоболие е свързано с инфекция, тригерираща автоимунно неврогенно възпаление и сензитизация на ноцицептивните пътища. Главоболието може да бъде свързано с повишените нива на калцитонин генно-свързан пептид (CGRP) по време на острата инфекция. Друг възможен механизъм е наличието на циркулиращи възпалителни медиатори, активиращи тригеминоваскуларната система в менингите. Трети възможен механизъм

Pain is one of the most common COVID-19 symptoms, independently of the gravity of the infection. The most common pain syndromes are headache and myalgia. They may occur during the acute phase of the infection and to get over, or to become chronic. Post-COVID syndrome appears in 10% of the patients, and is presented with chronic fatigue, dyspnea, brain fog syndrome with cognitive disturbances, chronic pain syndrome and sleep disturbances. The most common complains are back pain, headache and myalgia. The criteria for fibromyalgia are fulfilled in 30% of patients with myalgia. Fibromyalgia is caused by central sensitization and neuropathic pain. Back pain in post-COVID syndrome is most common in patients with BMI over 30 and is connected with stress, anxiety, depression, lack of mobility and prolonged sitting work online. Headache in post-COVID syndrome has the symptoms of chronic migraine, tension type headache and new daily persistent headache. Chronic tension type headache and migraine are characterized by neuropathic pain due to central sensitization. The new daily persistent headache may be caused by the infection, triggering autoimmune neurogenic inflammation and sensitization of the nociceptive pathways. Headache may be also caused by increased levels of calcitonine gene-related peptide (CGRP) during the acute phase of the infection. It is also possible that circulating inflammatory mediators activating the trigeminovascular system in meninges play role in headache. The third possible mechanism is connected with the ACE2 receptors in the brain blood vessels and subsequent damage of meningeal endotel during the acute infection.

е свързан с наличието на ACE2 рецептори в мозъчните кръвоносни съдове с последващо увреждане на менингеалния ендотел през острата фаза на инфекцията.

Лечението на болките в гърба и мускулоскелетните болки се провежда с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), paracetamol, gabapentin, pregabalin, слаби опиоиди (tramadol) и физиотерапия. Много добра е комбинацията от paracetamol и tramadol, която повлиява ноцицептивната и невропатната болка. НСПВС трябва да се прилагат с внимание при пациенти приемащи антиагреганти или антикоагуланти. Не се препоръчва прилагането на кортикостероиди. Мускулоскелетните болки при фибромиалгия се повлияват и от трицикличните и SNRI антидепресанти. Лечението на главоболието се провежда според неговия тип, с медикаменти за профилактика на тензионно главоболие (amitriptyline, venlafaxine, mirtazapine) или на мигрена – topiramate, бета-блокери, блокери на калциевите канали, amitriptyline и ботулинов токсин. Прилагат се съответно и медикаменти за лечение на мигренен пристъп (триптани) или на остро тензионно главоболие – НСПВС или paracetamol.

Ключови думи: болка, болки в гърба, COVID-19, главоболие, миалгия, фибромиалгия

COVID-19 предизвикан от SARS-CoV-2 вируса засяга не само белия дроб, но и множество други органи и системи, включително и нервната система (20, 32).

Засягането на нервната система, както и наличието на болки и умора в острия стадий на инфекцията и известно време след нея, е характерна за много вирусни заболявания (13). В острия стадий на COVID-19 чести симптоми са замаяност, главоболие, нарушено съзнание, атаксия, епилептични припадъци, хипогеузия, хипосмия, невралгии и мускулни болки (32). Могат да възникнат синдром на Guillain-Barre, остро нарушение на мозъчното кръвообращение, менингоенцефалит и енцефалопатия (21). При пациентите на интензивно лечение с апаратна вентилация често възниква характерната полиневромиопатия на критичните заболявания (23).

Болката е един от най-честите симптоми при COVID-19, независимо от тежестта на протичане на инфекцията (36). Най-честите болкови синдроми са главоболие (58%) и миалгия (36). Те могат да бъдат

Treatment of acute back pain and muscle pain is with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID), paracetamol, gabapentin, pregabalin, weak opioids (tramadol) and physiotherapy. The combination of paracetamol and tramadol is very effective against both nociceptive and neuropathic pain. NSAID should be used with caution in patients treated with anticoagulants and antiaggregants. Treatment with corticosteroids is not recommended. The musculoskeletal pain in patients with fibromyalgia is treated also with tricyclic and SNRI antidepressants. Headache, depending on its type is treated with drugs for prophylactics of tension type headache (amitriptyline, venlafaxine, mirtazapine) or migraine – topiramate, beta-blockers, calcium channel blockers, amitriptyline and botulinum toxin. Drugs for treatment of migraine attacks (triptans) and acute tension type headache (NSAID or paracetamol) are also used.

Key words: back pain, COVID-19, fibromyalgia, headache, myalgia, pain

ранни или късни симптоми на инфекцията. Могат да възникнат в острата фаза на инфекцията и да преминат или да останат хронични (37).

Наличието на симптоми, персистиращи след прекарано инфекциозно заболяване е добре известно (5, 16). Продължителни постинфекциозни синдроми възникват след инфекция с грипен вирус, Epstein-Barr вирус, Zika, SARS, Borrelia и други. Тези синдроми протичат със симптоми, които се различават от симптомите през острата фаза на инфекцията (5). Най-често включват умора, нарушен сън, главоболие и когнитивни нарушения, които персистират често над 6 месеца. Често пациентите отговарят на критериите за синдрома на хроничната умора или синдром на централна сензитизация, с повишена перцепция на сетивни стимули (5). Централната сензитизация води до повишена чувствителност на централната нервна система към различни стимули – болка, умора и към сетивни модалности, свързани със зрението, слуха, обонянието и допира (5). SARS-CoV-2 вирусът също предизвиква пост-вирусен

синдром с централна сензитизация, наречен още дълъг постковиден синдром (5).

Дългият постковиден синдром възниква при 10% от преболедевалите пациенти (6). Възниква до около 3 месеца след острата инфекция и продължава поне 2 месеца (37). Може да възникне веднага след острата инфекция или след период на оздравяване (6). Проявява се с различни симптоми – респираторни, кардиоваскуларни, гастроинтестинални, дерматологични, неврологични, психиатрични и други симптоми. Симптомите флукуират и постепенно се подобряват след известно време (6). Предложени са и критерии за поставяне на диагнозата (5).

Най-честите оплаквания са свързани с хронична умора (53%), диспнея, синдром на мозъчната мъгла с когнитивни нарушения и нарушен сън (9, 31). Често възникват и хронични болкови синдроми (13, 26). Най-честите оплаквания са от болки в гърба, главоболие (при 30%) и миалгия (1, 4). Болки в гърба възникват при 30% от пациентите и миалгия – при 37% (23). При 50% от пациентите мускулната болка е съществувала преди COVID-19 инфекцията и се е изострила (19).

Фибромиалгията е хронично заболяване с дифузна мускулна болка (49), която се свързва с централна сензитизация и невропатна болка (5). В някои случаи болките не са толкова дифузни, което е довело до концепцията за фибромиалгията, не като отделен синдром, а като състояние на изразени хронични мускулоскелетни болки (27). Патогенетичните механизми на фибромиалгията не са изяснени. Предполага се че се дължи на централна сензитизация и нарушен контрол на болката (44). Предполага се ролята на емоционалната травма и генетичните фактори, свързани с нивото на моноамините, участващи в механизмите на болката (29). Известно е, че тригерните механизми включват стрес, посттравматичен стресов синдром, инфекции (Epstein-Barr вирус, грип, Лаймска болест), хронични възпалителни заболявания (системен лупус, артрит,

ревматоиден и псориатичен артрит, хроничен хепатит, СПИН) и ендокринни нарушения (22). При пациенти с дълъг пост COVID-19 синдром също е установена фибромиалгия (5, 25). При 30% от пациентите миалгията отговаря на критериите за фибромиалгия (46, 49). При 50% от тези пациенти не е имало симптоми на фибромиалгия преди COVID-19 заболяването (6). Засягат се по-често мъже с наднормено тегло (46), докато обичайно жените се засягат 7 пъти по-често (28). Фибромиалгията често се придружава от хронична умора, тензионно главоболие, мозъчна мъгла, нарушения на съня и дизавтономия (24). Критериите за поставяне на диагнозата изискват наличие на поне умерена мускулна болка в 4-5 области на тялото в продължение на поне 3 месеца (49). При поставяне на диагнозата трябва да се отхвърлят множество соматични усложнения.

Болките в гърба не представляват обособено заболяване, а са симптом на множество различни заболявания, като в много от случаите точната етиология остава неизвестна (14). Хроничната идиопатична (неспецифична) болка е комплексна комбинация от начин на живот, промени в тъканите, психологични и социални фактори (38). Най-често се дължи на неправилна работна поза, слаба мускулатура, хронично претоварване на кръста, недобра релаксация на мускулите на гърба и други не съвсем изяснени фактори. Психосоматичната болка в гърба се предизвиква от тревожност или депресия, които водят до хроничен спазъм на паравертебралните мускули. Болките в гърба и особено тяхното хронифициране, са свързани с психосоциални фактори, като стрес, тревожност и депресия (39). При постковидният синдром най-често са болките в гърба във възрастовата група 35-49 години, при пациенти с BMI над 30 и са свързани със стрес, липса на двигателна активност и продължителна седяща работа online (42). Не може да се изключи и ролята на повишените нива на проинфламаторните цитокини.

Главоболието при пост-COVID синдрома има

характеристиката на хронична мигрена, тензионно главоболие или ново ежедневно персистиращо главоболие (35). При някои пациенти главоболието започва още през острата фаза и продължава през пост-COVID синдрома, а при други възниква след острата фаза (10). При някои пациенти с мигрена главоболието се трансформира в хронично и се засилва. Известни са множество тригерни фактори за активиране на мигренното главоболие – стрес, психично напрежение, тревожност, депресия, промяна в начина на живот (сън, хранене), прием на медикаменти и други (43). Тензионното главоболие възниква при психологичен стрес, тревожност, депресия, соматоформено разстройство, мускулно пренапрежение и преумора, работа в нефизиологична поза. Хроничното тензионно главоболие, както и мигрената се характеризират с невропатна болка, поради възникване на централна сензитизация. Новото ежедневно персистиращо главоболие е свързано с инфекция, тригерираща автоимунно неврогенно възпаление и сензитизация на ноцицептивните пътища (41).

Механизмите на главоболието е възможно да бъдат свързани с установените повишени нива на калцитонин генно-свързан пептид (CGRP) по време на острата инфекция (17). Известно е, че повишените нива на CGRP участват в патогенезата на мигрената (11). Друг възможен механизъм за поддържане на главоболието след острата инфекция е наличието на циркулиращи възпалителни медиатори, активиращи тригеминоваскуларната система в менингите (33, 34, 35). Трети възможен механизъм е свързан с наличието на ACE2 рецептори в мозъчните кръвоносни съдове с последващо увреждане на менингеалния ендотел през острата фаза на инфекцията (7). Това води до продължително активиране на локалните възпалителни механизми в микроглията, с продължително отделяне в мозъка на медиатори, като глутамат, интерлевкини и тумор некротизиращ фактор алфа. Тези медиатори активират продължително тригеминоваскуларната система и

водят до персистиране на главоболието. Не трябва да се подценяват и ефектите от мозъчната хипоксия, коагулопатията и цитокиновата буря (33, 34).

Причините за хронифициране на болката са същите както и причините за възникване на невропатната болка, защото хроничната болка обикновено е невропатна (30). Когато ноцицептивната аферентация продължава дълго време, болката става невропатна, поради централна сензитизация и дизфункционални нарушения в структурите на централната нервна система, регулиращи болковата трансмисия (47).

Механизмите на възникване на хроничната болка при постковидния синдром са комплексни (3). Свързани са и с вирусния невротропизъм, който може да наруши централните механизми на регулация на болката (15). Вирусът може да проникне в централната нервна система по хематогенен път или чрез пропация по пътя на n. olfactorius (15). Епителните клетки в носа имат най-голяма концентрация на ACE2 рецептори (21). От носната лигавица, чрез ретрограден аксонен транспорт вирусът може да достигне до мозъка (21). От друга страна вирусът преминава кръвно-мозъчната бариера поради нарушение на нейната стабилност от цитокините или преминава посредством моноцитите. Цитокините преминават кръвно-мозъчната бариера и активират микроглията и астроцитите, които секретират възпалителни невромедиатори. Вирусът навлиза в клетките посредством свързване на неговия спайков глюкопротеин с ACE2 (ангиотензин конвертиращ ензим 2) рецепторите (12). Тези рецептори се намират не само в горния респираторен тракт, но също и в ендотелните клетки, нервната тъкан, макрофагите, микроглията и астроцитите (32). Вероятно това е причината за неврологичните усложнения (12), които възникват при 36% от пациентите (32). Има данни също за това, че вирусът може да остане латентен в централната нервна система (50). Това поражда съмнения, че вирусът може подобно на herpes simplex вируса да се реактивира след време

(50). От друга страна при предразположени хора, може да играе ролята на тригер за някои неврологични заболявания, като множествена склероза (50). Тези данни показват, че инфектирайки нервната система, вирусът може да има дълготрайни влияния на върху нервните функции.

Друг възможен механизъм на болката е свързан с тригиране на системен възпалителен отговор с повишаване на нивата на цитокините от Covid инфекцията, който засяга и мускулноскелетната система (23). Установени са повишени нива на про-инфламаторните цитокини 3-9 месеца след острата инфекция (2). Възможно е и директно свързване на вируса с ACE2 рецепторите в мускулите и увреждане на мускулните влакна (32).

Не бива да се пренебрегват и психогенните фактори с развитие на посттравматично стресово нарушение (18). Социалната изолация, имобилизацията, по време на боледуването, но също икономическото въздействие на пандемията и психологичният ефект от медийната кампания, водят до тревожност и депресия (48). Известно е, че посттравматичното стресово разстройство е свързано с хронично тензионно главоболие, мигрена, синдрома на възбудимите черва и миофасциални болки (18). Стресът е важен фактор за модулиране на болковите системи чрез антиноцицептивни механизми и различни невротрансмитери (норадреналин, серотонин, допамин), пептиди и хормони (8).

Лечението на болките в гърба и мускулоскелетните болки се провежда с нестероидни противовъзпалителни средства, paracetamol, gabapentin, pregabalin, слаби опиоиди (tramadol), физиотерапия и хипербарна оксигенация (23, 40). Много добра е комбинацията от paracetamol и tramadol, която повлиява ноцицептивната и невропатната болка. Нестероидните противовъзпалителни средства трябва да се прилагат с внимание при пациенти приемащи антиагреганти или антикоагуланти. Не се препоръчва прилагането на кортикостероиди (40). Мускулоскелетните болки при фибромиалгия се

повлияват и от трицикличните и SNRI антидепресанти. Те са ефективни при всички случаи на невропатна болка, които включват фибромиалгия, мигрена и тензионно главоболие (47). Аналгетичният ефект се дължи на пресинаптичната блокада на норадреналиновия и по-малко на серотониновия обратен захват и не е свързан с антидепресивната активност (45). Засилва се ендогенната модулация на болката чрез десцендиращата булбо-спинална норадренергична и серотонинергична инхибиция.

Лечението на главоболието се провежда според неговия тип, с медикаменти за профилактика на тензионно главоболие (amitriptyline, venlafaxine, mirtazapine) или на мигрена – topiramate, бета-блокери, блокери на калциевите канали, amitriptyline и ботулинов токсин (35). Прилагат се съответно и медикаменти за лечение на мигренен пристъп (триптани) или на остро тензионно главоболие – нестероидни противовъзпалителни средства или paracetamol (35).

В заключение дългият постковиден синдром се проявява с характерни неврологични симптоми, от които болката е много честа. Лечението на хроничната болка се провежда с медикаменти за лечение на невропатна и ноцицептивна болка.

Адрес за кореспонденция:
Акад. Иван Миланов
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. Любен Русев 1
София 1113

Address for correspondence:
Acad. Ivan Milanov
UMBALNP „St. Naum“
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdullahi, A., Candan, S.A., Abba, M.A., Bello, A.H., Alshehri, M.A., Afamefuna, V.E., Umar, N.A., Kundakci, B. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.*, 2020, 11, 687.
2. Ahearn-Ford, S., Lunjani, N., McSharry, B., MacSharry, J., Fanning, L., Murphy, G., Everard, C., Barry, A., McGreal, A., Al

- Lawati, S.M., Laphorne, S., Sherlock, C., McKeogh, A., Jackson, A., Faller, E., Horgan, M., Sadlier, C., O'Mahony, L. Long-term disruption of cytokine signalling networks is evident in patients who required hospitalization for SARS-CoV-2 infection. *Allergy*, 2021, 76, 9, 2910-2913.
3. Angotti, M., Mallow, G.M., Wong, A., Haldeman, S., An, H.S. Samartzis, D. COVID-19 and its impact on back pain. *Global Spine J.*, 2022, 12, 1, 5-7.
4. Bakılan, F., Gökmen, I.G., Ortanca, B., Ucan, A., Güvenc, Ş.E., Mutlu, F.Ş., Gökmen, H.M., Ekim, A. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int. J. Clin. Pract.*, 2021, 75, 11, e14734.
5. Bierle, D.M., Aakre, A.C., Grach, S.L., Salonen, B.R., Croghan, I.T., Hurt, R.T., Ganesh, R. Central sensitization phenotypes in post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): defining the post COVID syndrome. *J. Prim. Care Community Health*, 2021, 12, 21501327211030826.
6. Bileviciute-Ljungar, I., Norrefalk, J.R., Borg, K. Pain burden in post-COVID-19 syndrome following mild COVID-19 infection. *J. Clin. Med.*, 2022, 11, 771.
7. Boldrini, M., Canoll, P.D., Klein, R.S. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78, 6, 682-683.
8. Butler, R.K., Finn, D.P. Stress-induced analgesia. *Prog. Neurobiol.*, 2009, 88, 3, 184-202.
9. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. Persistent symptoms in patients after acute covid-19. *JAMA*, 2020, 324, 6, 603-605.
10. Caronna, E., Alpuente, A., Torres-Ferrus, M., Pozo-Rosich, P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache J. Head Face Pain*, 2021, 6, 1277-1280.
11. Cernuda-Morollon, E., Larrosa, D., Ramón, C., Vega, J., Martínez-Camblor, P., Pascual, J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*, 2013, 81, 14, 1191-1196.
12. Chen, R., Wang, K., Yu, J., Howard, D., French, L., Chen, Z., Wen, C., Xu, Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains. *Front. Neurol.*, 2021, 11, 573095.
13. Clauw, D.J., Häuser, W., Cohen, S.P., Fitzcharles, M.A. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*, 2020, 161, 8, 1694-1697.
14. Cohen, S.P. Rowlingson, J., Abdi, S. Low back pain. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 273-282.
15. Conde Cardona, G., Quintana Pájaro, L.D., Quintero Marzola, I.D., Ramos Villegas, Y., Moscote Salazar, L.R. Neurotropism of SARS-CoV 2: mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci.* 2020;412:116824.
16. Davido, B., Seang, S., Tubiana, R., de Truchis, P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin. Microbiol. Infect.*, 2020, 26, 11, 1448-1449.
17. De Virgiliis, F., Di Giovanni, S. Lung innervation in the eye of a cytokine storm: neuroimmune interactions and COVID-19. *Nat. Rev. Neurol.*, 2020, 16, 645-652.
18. Eren, F., Özkan, B., Demir, A. Myalgia-arthralgia and associated factors in patients with COVID-19. *Turk. J. Neurol.*, 2021, 27, Suppl. 1, 15-20.
19. Fernández-de-Las-Peñas, C., Rodríguez-Jiménez, J., Fuensalida-Novo, S., Palacios-Ceña, M., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L.L., Hernández-Barrera, V., Arendt-Nielsen, L. Myalgia as a symptom at hospital admission by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection is associated with persistent musculoskeletal pain as long-term post-COVID sequelae: a case-control study. *Pain*, 2021, 162, 12, 2832-2840.
20. Filatov, A., Sharma, P., Hindi, F., Espinosa, P.S. Neurological complications of Coronavirus disease (COVID-19). *Encephalopathy*, 2020, 12, 3.
21. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T.S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J.C., Wan, E.Y., Freedberg, D.E., Kirtane, A.J., Parikh, S.A., Maurer, M.S., Nordvig, A.S., Accili, D., Bathon, J.M., Mohan, S., Bauer, K.A., Leon, M.B., Krumholz, H.M., Uriel, N., Mehra, M.R., Elkind, M.S.V., Stone, G.W., Schwartz, A., Ho, D.D., Bilezikian, J.P., Landry, D.W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine volume*, 2020, 26, 1017-1032.
22. Guymier, E., Littlejohn, G.O. Fibromyalgia syndrome: Clinical aspects and management. In: *Muscle pain: Diagnosis and treatment*. Mense, S., Gerwin, R.D., eds., Berlin, Springer-Verlag, 2010, 105-141.
23. Hasan, L.K., Deadwiler, B., Haratian, A., Bolia, I.K., Weber, A.E., Petrigliano, F.A. Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: clinician's guide. *Orthopedic Research and Reviews*, 2021, 13, 141-150.
24. Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., Fitzcharles, M.A. Fibromyalgia syndrome: Under-, over- and misdiagnosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2019, 37, 90-97.
25. Javed, A. Neurological associations of SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2021, 21, 3.
26. Kemp, H.I., Corner, E., Colvin, L.A. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br. J. Anaesth.*, 2020, 125, 4, 436-440.
27. Kosek, E. Fibromyalgia. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 763-777.
28. Lehmann, L.E., Bajwa, Z.H. Fibromyalgia and myofascial pain. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 513-517.

29. Littlejohn, G.O. Gender, genetics, and other risk factors increasing vulnerability to fibromyalgia. In: *Muscle pain: Diagnosis and treatment*. Mense, S., Gerwin, R.D., eds., Berlin, Springer-Verlag, 2010, 143-157.
30. Loeser, J.D. Pain as a disease. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 11-20.
31. Logue, J.K., Franko, N.M., McCulloch, D.J., McDonald, D., Magedson, A., Wolf, C.R., Chu, H.Y. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw. Open*, 2021, 4, 2, e210830.
32. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., Hu, B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, 2020, 77, 6, 683-690.
33. Martelletti, P., Bentivegna, E., Luciani, M., Spuntarelli, V. Headache as a prognostic factor for COVID-19. Time to re-evaluate. *SN Compr. Clin. Med.*, 2020, 2, 12, 2509-2510.
34. Martelletti, P., Bentivegna, E., Spuntarelli, V., Luciani, M. Long-COVID headache. *SN Compr. Clin. Med.*, 2021, 3, 8, 1704-1706.
35. Membrilla, J.A., Caronna E., Trigo-López, J., González-Martínez, A., Layos-Romero, A., Pozo-Rosich, P., Guerrero-Peral, A., Gago-Veiga, A.B., Andrés-López, A., Díaz de Terán, J. Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment. *Neurology Perspectives*, 2021, 1, Suppl. 1, S31-S36.
36. Murat, S., Karatekin, B.D., Icgasioglu, A., Ulasoglu, C., Icten, S., Incealtin, O. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Irish Journal of Medical Science*, 2021, 190, 913-917.
37. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M.V., McGroder, C., Stevens, J.S., Cook, J.R., Nordvig, A.S., Shalev, D., Sehrawat, T.S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G.F., Bernstein, E.J., Mohan, S., Beckley, A.A., Seres, D.S., Choueiri, T.K., Uriel, N., Ausiello, J.C., Accilli, D., Freedberg, D.E., Baldwin, M., Schwartz, A., Brodie, D., Garcia, C.K., Elkind, M.S.V., Connors, J.M., Bilezikian, J.P., Landry, D.W. Wan, E.Y. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.*, 2021, 27, 601-615.
38. O'Sullivan, P. It's time for change with the management of non-specific chronic low back pain. *Br. J. Sports. Med.*, 2011, 46, 224-227.
39. Pincus, T., Burton, A.K., Vogel, S., Field, A.P. A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*, 2002, 27, 5, E109-E120.
40. Ranade, M., Deshmukh, P., Purushoththam, S., Kasliwal, P. Systematic review of post covid myalgia literature. *Acta Scientific Orthopaedics*, 2021, 4, 73-77.
41. Rossi, P., Tassorelli, C., Allena, M., Ferrante, E., Lisotto, C., Nappi, G. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. *J. Headache and Pain*, 2010, 11, 259-265.
42. Sagát, P., Bartík, P., González, P.P., Tohánean, D.I., Knjaz, D. Impact of COVID-19 quarantine on low back pain intensity, prevalence, and associated risk factors among adult citizens residing in Riyadh (Saudi Arabia): A cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, 17, 19, 7302.
43. Salvi, L. Lifestyle therapy in migraine. Management and therapeutic strategies. One Way Publishing, Milano, 2008, pp. 56.
44. Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., Atzeni, F. Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2020, 16, 645-660.
45. Sindrup, S. H., Finnerup, N. B., Otto, M., Jensen, T. S. Principles of pharmacological treatment. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 843-853.
46. Ursini, F., Ciaffi, J., Mancarella, L., Lisi, L., Brusi, V., Cavallari, C., D'Onghia, M., Mari, A., Borlandelli, E., Cordella, J.F., La Regina, M., Viola, P., Ruscitti, P., Miceli, M., De Giorgio, R., Baldini, N., Borghi, C., Gasbarrini, A., Iagnocco, A., Giacomelli, R., Faldini, C., Landini, M.P., Meliconi, R. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*, 2021, 7, 3, e001735.
47. Verdu, B., Decosterd, I., Buclin, T., Stiefel, F., Berney, A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs*, 2008, 68, 18, 2611-2632.
48. Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., Ho, C.S., Ho, R.C. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, 17, 5, 1729.
49. Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Häuser, W., Katz, R.L., Mease, P.J., Russell, A.S., Russell, I.J., Walitt, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2016, 46, 319-329.
50. Zhou, L., Zhang, M., Wang, J., Gao, J. Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. *Trav. Med. Infect. Dis.*, 2020, 36, 101642.