

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS ARARANGUÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE - CTS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

Jean Murilo Patrício da Assunção

Tomas Alisson Marques Raupp

**ESTUDO TRANSVERSAL SOBRE O QUADRO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS  
NOS PACIENTES COM COVID-19 NA REGIÃO DA AMREC E AMESC DE SANTA  
CATARINA**

Araranguá

2022

Jean Murilo Patrício da Assunção

Tomas Alisson Marques Raupp

ESTUDO TRANSVERSAL SOBRE O QUADRO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS NOS  
PACIENTES COM COVID-19 NA REGIÃO DA AMREC E AMESC DE SANTA  
CATARINA

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina do Centro de Ciências da Saúde da  
Universidade Federal de Santa Catarina como requisito  
para a obtenção do título de Médico.

Orientadora: Profa Dra Josete Mazon  
Coorientador: Prof. Fernando Topanotti Tarabay

Araranguá

2022

### **Ficha de identificação da obra**

Assunção, Jean Murilo Patrício da. Raupp, Tomas Alisson Marques.

**ESTUDO TRANSVERSAL SOBRE O QUADRO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS NOS PACIENTES COM COVID-19 NA REGIÃO DA AMREC E AMESC DE SANTA CATARINA** / Jean Murilo Patrício da Assunção, Tomas Alisson Marques Raupp; orientadora, Josete Mazon, coorientador, Fernando Topanotti Tarabay, 2022. 30 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2022.

Inclui referências. 1. Medicina. 2. Sequelas neurológicas de COVID-19. I. Raupp, Tomas Alisson Marques Raupp. II. Mazon, Josete Mazon. III. Tarabay, Fernando Topanotti Tarabay. IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. V. Título

Jean Murilo Patrício da Assunção

Tomas Alisson Marques Raupp

**ESTUDO TRANSVERSAL SOBRE O QUADRO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS  
NOS PACIENTES COM COVID-19 NA REGIÃO DA AMREC E AMESC DE SANTA  
CATARINA**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Médico e  
aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina

Araranguá, 18 de julho de 2022.

---

Prof. Ana Carolina Lobo Cancelier  
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

---

Profa. Dra. Josete Mazon  
Orientadora

---

Profa. Brunella Flores Pupo  
Avaliadora

---

Profa. Tamiris Dal Bó Martinello  
Avaliadora

Este trabalho é dedicado a nós mesmos, pela nossa paciência, esforço e dedicação.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaríamos de agradecer primeiramente a Deus, pela oportunidade de estarmos concluindo mais uma etapa de nossas vidas em direção a realização de nosso sonho;

Aos nossos pais e amigos;

À nossa orientadora, Profa Dra Josete Mazon, por ter nos conduzido com maestria ao longo dessa jornada;

Ao nosso coorientador, Prof Fernando Topanotti Tarabay, pela dedicação, auxílio e disponibilidade durante toda a pesquisa;

À Profa Dra Marui W C Guiel, pela colaboração em todas as vezes que necessitamos de ajuda com o trabalho e os prazos;

Ao nosso colega e amigo Josué Barbosa Junior, por fazer os dias no apartamento 302 ficarem mais leves e risonhos;

Às nossas colegas e amigas Helena, Marina e Mariana, por toda a ajuda no decorrer do trabalho;

A toda nossa turma, a querida “pioneira” e a todos os professores que de uma forma ou outra contribuíram com a nossa formação.

*Ninguém pode te impedir de fazer o que você quiser, se você estiver determinado e colocar isso em sua mente. Você sempre pode encontrar uma desculpa para não fazer algo, mas será apenas uma desculpa. Você não pode culpar ninguém a não ser você mesmo. Ninguém além de você é responsável pelo seu fracasso. (CARSON, Ben. 1996. Think Big)*

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** COVID-longa refere-se ao grupo de sintomas que persistem além de um mês da fase aguda da doença. Destacam-se fadiga, dispneia, alterações sensoriais, mialgia, alterações cognitivas como principais manifestações observadas. **OBJETIVO:** Analisar o cenário das sequelas neurológicas associadas ao COVID-19 nas regiões da AMESC e AMREC de Santa Catarina. **MÉTODO:** Participaram da pesquisa 541 pacientes infectados que não se encontravam na fase aguda da doença. Por meio da entrevista telefônica estruturada, obteve-se dados referentes aos sintomas e à realização de tratamento desses pacientes. **RESULTADOS:** Foi observado que 71,1% dos pacientes entrevistados relataram sintomas de COVID-longa, sendo mais comum em mulheres. Alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar foram as manifestações neurológicas mais frequentes nas duas regiões pesquisadas. Demonstrou-se relação significativa entre a duração do distúrbio do sono na AMREC e AMESC ( $p = 0,014$ ), assim como na realização de tratamento na AMESC ( $p < 0,001$ ). **CONCLUSÃO:** Dentre as manifestações neurológicas, houve maior predomínio de alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar nas duas regiões estudadas. Além disso, a forma de realização de tratamento e a duração de distúrbios do sono se mostraram importantes distinções encontradas entre AMREC e AMESC, reforçando a necessidade de maiores estudos nessas populações.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; Distúrbio Neurológico; Anosmia.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Long COVID refers to the group of symptoms which remains beyond one month from acute's COVID phase. Highlight fatigue, dyspnoea, sensory deficit, myalgia, cognitive dysfunction as the main manifestations observed. **OBJECTIVE:** Analyze the scenario of neurologic sequels associated to COVID-19 in the AMREC and AMESC regions of Santa Catarina. **METHODS:** 541 infected patients who no longer were in the acute disease phase participated in the research. Through the structured telephone interview, data were obtained regarding the symptoms and treatment of these patients. **RESULTS** 71,1% of patients interviewed reported long COVID symptoms, being more common in women. Cognitive dysfunction, anosmia and taste disorders were the most frequent neurological manifestations in both regions. A significant association between the duration of sleep disorder in AMREC and AMESC ( $p = 0,014$ ) was demonstrated, as well as in the treatment in AMESC ( $p < 0,001$ ). **CONCLUSION:** Among the neurological manifestations, there was a high predominance of cognitive dysfunction, anosmia and taste disorders in the two studied regions. Besides, the options of treatment and the sleep disorder's duration were important distinctions between AMREC and AMESC, reinforcing the need for further studies on these populations.

**KEY-WORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Disorder, Neurologic; Anosmia.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Duração dos sintomas nas regiões da AMREC e AMESC

Tabela 2 - Realização do tratamento para alterações do paladar, alterações cognitivas e anosmia

Tabela 3 - Realização do tratamento nas regiões da AMREC e AMESC

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACE-2	Receptores de Angiotensina 2
AMESC	Associação dos Municípios do Extremo Sul Catarinense
AMREC	Associação dos Municípios da Região Carbonífera
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

<b>FICHA DE IDENTIFICAÇÃO DA OBRA .....</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>11</b>
<b>ESTUDO TRANSVERSAL SOBRE O QUADRO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS NOS PACIENTES COM COVID-19 NA REGIÃO DA AMREC E AMESC DE SANTA CATARINA .....</b>	<b>14</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>14</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>MÉTODOS .....</b>	<b>16</b>
<b>ANÁLISE DOS DADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>30</b>
<b>NORMAS DE FORMATAÇÃO DO ARTIGO .....</b>	<b>30</b>

# **ESTUDO TRANSVERSAL SOBRE O QUADRO DE SEQUELAS NEUROLÓGICAS NOS PACIENTES COM COVID-19 NA REGIÃO DA AMREC E AMESC DE SANTA CATARINA**

## **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** COVID-longa refere-se ao grupo de sintomas que persistem além de um mês da fase aguda da doença. Destacam-se fadiga, dispneia, alterações sensoriais, mialgia, alterações cognitivas como as principais manifestações observadas. **OBJETIVO:** Analisar o cenário das sequelas neurológicas associadas ao COVID-19 nas regiões da AMESC e AMREC de Santa Catarina. **MÉTODO:** Participaram da pesquisa 541 pacientes infectados que não se encontravam na fase aguda da doença. Por meio da entrevista telefônica estruturada, obteve-se dados referentes aos sintomas e à realização de tratamento desses pacientes. **RESULTADOS:** Foi observado que 71,1% dos pacientes entrevistados relataram sintomas de COVID-longa, sendo mais comum em mulheres. Alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar foram as manifestações neurológicas mais frequentes nas duas regiões pesquisadas. Demonstrou-se relação significativa entre a duração do distúrbio do sono na AMREC e AMESC ( $p = 0,014$ ), assim como na realização de tratamento na AMESC ( $p < 0,001$ ). **CONCLUSÃO:** Dentre as manifestações neurológicas, houve maior predomínio de alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar nas duas regiões estudadas. Além disso, a forma de realização de tratamento e a duração de distúrbios do sono se mostraram importantes distinções encontradas entre AMREC e AMESC, reforçando a necessidade de maiores estudos nessas populações.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; Distúrbio Neurológico; Anosmia;

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Long COVID refers to the group of symptoms which remains beyond one month from acute's COVID phase. Highlight fatigue, dyspnoea, sensory deficit, myalgia, cognitive dysfunction as the main manifestations observed. **OBJECTIVE:** Analyze the scenario of neurologic sequels associated to COVID-19 in the AMREC and AMESC regions of Santa Catarina. **METHODS:** 541 infected patients who no longer were in the acute disease phase participated in the research. Through the structured telephone interview, data were obtained regarding the symptoms and treatment of these patients. **RESULTS:** 71,1% of patients interviewed reported long COVID symptoms, being more common in women. Cognitive dysfunction, anosmia and taste disorders were the most frequent neurological manifestations in both regions. A significant association between the duration of sleep disorder in AMREC and AMESC ( $p = 0,014$ ) was demonstrated, as well as in the treatment in AMESC ( $p < 0,001$ ). **CONCLUSION:** Among the neurological manifestations, there was a high predominance of cognitive dysfunction, anosmia and taste disorders in the two studied regions. Besides, the options of treatment and the sleep disorder's duration were important distinctions between AMREC and AMESC, reinforcing the need for further studies on these populations.

**KEY-WORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Disorder, Neurologic; Anosmia.

## INTRODUÇÃO

Surgido em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China<sup>1</sup>, o SARS-CoV-2 teve uma rápida ascensão. No Brasil, em 21 de abril de 2022, os casos atingiram a marca de 30,6 milhões confirmados e 663 mil mortes, segundo a Universidade John Hopkins<sup>2</sup>. Clinicamente, os sintomas agudos mais comuns são febre, tosse, mialgia, cefaleia e dispneia<sup>3,4,5</sup>. Menos comumente, podem-se encontrar quadros gastrointestinais: diarreia, vômitos e náusea<sup>4</sup>. Além disso, alterações do paladar (hipogeusia) e do olfato (anosmia, parosmia, hiposmia) são reconhecidas como distúrbios sensoriais presentes no COVID-19<sup>5</sup>. Outras manifestações neurológicas da fase aguda são tontura, alteração de consciência e eventos cerebrovasculares<sup>6</sup>. O quadro clínico pode variar entre assintomáticos, sintomas moderados, até doença grave, potencialmente fatal<sup>4,5</sup>.

O SARS-CoV-2 pode levar, de maneira direta e indireta, à cronificação de algumas manifestações clínicas<sup>7</sup>. O grupo de sintomas que persiste por mais 1 mês de duração é denominado “COVID-longa”<sup>8</sup>. Fadiga, dispneia, alterações sensoriais no paladar e olfato, angina, mialgia, distúrbios do sono e alterações cognitivas são os principais quadros prolongados<sup>9</sup>. Um estudo mostrou que, mesmo após 6 meses da infecção aguda, a maioria dos pacientes continuava a apresentar pelo menos uma manifestação inicial<sup>10</sup>. Alterações cognitivas e anosmia se destacam como mais prevalentes após 6 meses de infecção aguda<sup>11,12</sup>. A persistência desse sintoma potencializa a sugestão do neurotropismo que o SARS-CoV-2 apresenta<sup>13</sup>, sendo que a via olfatória é a principal porta de entrada do vírus ao Sistema Nervoso Central<sup>14</sup>.

Dentro do cenário brasileiro, o estado de Santa Catarina registrou 20 mil óbitos e 1 milhão de casos confirmados de COVID-19<sup>15</sup>. A região sul catarinense é formada por três Associações de Municípios, a AMUREL (Associação de Municípios da Região da Laguna), a AMREC (Associação dos Municípios da Região Carbonífera) e a AMESC (Associação dos Municípios do Extremo Sul Catarinense), sendo as duas últimas objeto de estudo dessa pesquisa<sup>16</sup>. Juntas, AMREC e AMESC representam 10% de todos os casos de COVID-19 no estado<sup>17</sup>. A AMREC é composta por 12 municípios e abriga cerca de 400 mil habitantes<sup>18</sup>. A AMESC é composta de 15 municípios e apresenta cerca de 200 mil habitantes.

O presente artigo busca analisar o cenário das sequelas neurológicas associadas ao COVID-19 nas regiões da AMESC e AMREC de Santa Catarina. Espera-se que essa pesquisa colabore, por meio dos resultados obtidos, para identificação do perfil clínico nos pacientes acometidos do extremo sul catarinense, além de ser instrumento de apoio a estudos futuros

sobre a COVID-longa.

## **MÉTODOS**

Esse estudo caracterizou-se como uma pesquisa pura de campo de orientação descritiva-quantitativa. A amostragem foi classificada como probabilística e critérios que restringiram a população investigada foram utilizados de forma sistemática. A forma probabilística representou a melhor abordagem pela atribuição aleatória ao processamento dos dados, pois assim foi possível traduzir a representatividade da amostra<sup>19</sup>. O método de coleta de dados da pesquisa foi por meio de entrevista telefônica, por conta da dificuldade de acesso às cidades mais afastadas e para o cumprimento das ordens de distanciamento social, preconizadas no cenário pandêmico. A população do estudo foi de pacientes diagnosticados com COVID-19 entre março de 2020 e julho de 2021 dos municípios integrantes das regiões da AMESC e AMREC de Santa Catarina. O cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado utilizando-se a fórmula proposta por Medronho<sup>20</sup>.  $P(0,50)$  é o valor que maximiza o tamanho da amostra e  $\varepsilon(0,05)$  trata-se do erro amostral máximo tolerável. Participaram da amostra, 541 pacientes infectados pelo COVID-19 que não se encontravam mais na fase aguda da doença. A seleção dos pacientes foi feita de forma randômica via sorteador eletrônico com base nos dados telefônicos obtidos pela autorização das secretarias de saúde de cada município. As ligações foram realizadas seguindo um roteiro de entrevista estruturado e a pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa sob o parecer número 5.019.542.

## **ANÁLISE DOS DADOS**

Na Tabela 1, os dados estão apresentados pelos seguintes sintomas: cefaleia, distúrbio do sono, alterações da consciência, alterações cognitivas, mialgia, febre, palpitações, fadiga, dispneia, tosse, tontura, anosmia e alterações do paladar. A duração desses sintomas foi dividida entre períodos de 1 a 4 semanas, de 1 a 10 meses e de 10 meses ou mais. Analisando as duas regiões, observou-se que pacientes da AMESC apresentam distúrbio do sono na fase aguda da doença (66,7% no período de 1-4 semanas), enquanto indivíduos da AMREC relatam mais a cronificação desse transtorno (33,3% no período entre 1-10 meses), sendo este sintoma significativo nas populações analisadas ( $p = 0,014$ ). Ainda sobre os sintomas neurológicos, destacam-se, em número absolutos, alterações cognitivas (165 vs 61), anosmia (147 vs 43), alterações do paladar (106 x 42) como as manifestações neurológicas de COVID-longa mais

comuns nas duas regiões estudadas. Para sintomas gerais, fadiga, mialgia e cefaleia foram, nessa ordem, os mais descritos pelos pacientes em ambas regiões. Na análise de duração dos sintomas, as alterações cognitivas apresentam maior frequência no período de 10 meses ou mais na AMREC (67,2%) e AMESC (78,1%).

Tabela 1 - Duração dos sintomas nas regiões pesquisadas

Duração dos sintomas	Regiões, n(%)		Valor-p
	AMREC	AMESC	
<b>Cefaleia</b>	<b>n=258</b>	<b>n=104</b>	
1 – 4 semanas	216 (83,7)	86 (82,7)	0,104 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	12 (7,0)	13 (12,5)	
10 meses ou mais	24 (9,3)	5 (4,8)	
<b>Distúrbio do sono</b>	<b>n=60</b>	<b>n=21</b>	
1 – 4 semanas	19 (31,7)	14 (66,7) <sup>b</sup>	0,014 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	20 (33,3) <sup>b</sup>	2 (9,5)	
10 meses ou mais	21 (35,0)	5 (23,8)	
<b>Alterações na consciência</b>	<b>n=25</b>	<b>n=17</b>	
1 – 4 semanas	23 (92,0)	15 (88,2)	0,921 <sup>†</sup>
1 – 10 meses	1 (4,0)	1 (5,9)	
10 meses ou mais	1 (4,0)	1 (5,9)	
<b>Alterações cognitivas</b>	<b>n=177</b>	<b>n=64</b>	
1 – 4 semanas	12 (6,8)	3 (4,7)	0,250 <sup>†</sup>
1 – 10 meses	46 (26,0)	11 (17,2)	
10 meses ou mais	119 (67,2)	50 (78,1)	
<b>Mialgia</b>	<b>n=281</b>	<b>n=107</b>	
1 – 4 semanas	219 (77,9)	85 (79,4)	0,377 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	32 (11,4)	15 (14,0)	
10 meses ou mais	30 (10,7)	7 (6,5)	
<b>Febre</b>	<b>n=201</b>	<b>n=77</b>	
1 – 4 semanas	201 (100,0)	77 (100,0)	-
<b>Palpitações</b>	<b>n=96</b>	<b>n=36</b>	
1 – 4 semanas	72 (75,0)	21 (58,3)	0,072 <sup>†</sup>

1 – 10 meses	15 (15,6)	6 (16,7)	
10 meses ou mais	9 (9,4)	9 (25,0)	
<b>Fadiga</b>	<b>n=302</b>	<b>n=123</b>	
1 – 4 semanas	159 (52,6)	74 (60,2)	0,263 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	87 (28,8)	33 (26,8)	
10 meses ou mais	56 (18,5)	16 (13,0)	
<b>Dispneia</b>	<b>n=164</b>	<b>n=60</b>	
1 – 4 semanas	110 (67,1)	43 (71,7)	0,090 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	25 (15,2)	13 (21,7)	
10 meses ou mais	29 (17,7)	4 (6,7)	
<b>Tosse</b>	<b>n=208</b>	<b>n=83</b>	
1 – 4 semanas	161 (77,4)	62 (74,7)	0,518 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	35 (16,8)	13 (15,7)	
10 meses ou mais	12 (5,8)	8 (9,6)	
<b>Tontura</b>	<b>n=122</b>	<b>n=61</b>	
1 – 4 semanas	93 (76,2)	46 (75,4)	0,703 <sup>†</sup>
1 – 10 meses	21 (17,2)	9 (14,8)	
10 meses ou mais	8 (6,6)	6 (9,8)	
<b>Anosmia</b>	<b>n=254</b>	<b>n=93</b>	
1 – 4 semanas	117 (46,1)	50 (53,8)	0,277 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	106 (41,7)	30 (32,2)	
10 meses ou mais	31 (12,2)	13 (14,0)	
<b>Alterações do paladar</b>	<b>n=237</b>	<b>n=95</b>	
1 – 4 semanas	131 (55,3)	53 (55,8)	0,898 <sup>††</sup>
1 – 10 meses	82 (34,6)	31 (32,6)	
10 meses ou mais	24 (10,1)	11 (11,6)	

<sup>†</sup>Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. <sup>††</sup>Valor obtido após aplicação do teste Qui-Quadrado de Pearson. <sup>b</sup>Letra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo. Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Complementando as informações apresentadas na Tabela 1, destaca-se que 71,1% (388) do total da amostra manifestou pelo menos 1 sintoma no período maior que 1 mês. Além disso, a idade média da amostra foi de  $41,33 \pm 13,66$  anos. Na comparação entre os sexos, as mulheres

representam 65,4% (254) do total de casos de COVID-longa. Ainda, para o sexo feminino, alterações cognitivas (AMREC: 155 vs AMESC: 61), fadiga (AMREC: 143 vs AMESC: 49) e anosmia (AMREC: 137 vs AMESC: 43) foram os sintomas persistentes mais encontrados nas duas regiões.

A Tabela 2 apresenta os três sintomas neurológicos mais frequentes na COVID-longa: alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar. Essas manifestações foram analisadas pela duração do sintoma associado a realização de tratamento. Não foi encontrada associação entre duração de sintomas e realização do tratamento para as 3 manifestações neurológicas.

Em alterações cognitivas, a duração média do sintoma foi de  $8,41 \pm 3,02$  meses. Notou-se que, no período de 10 meses ou mais, dos pacientes que não realizaram tratamento, 71,6% apresentaram o sintoma por 10 meses ou mais. Por outro lado, para os que trataram, a atenção básica foi o principal ambiente de avaliação clínica.

Já em anosmia e alterações do paladar, observou-se que, em ambos sintomas, dos pacientes que não realizaram tratamento, a faixa de duração entre 1-10 meses foi a mais frequente (70 em anosmia vs 55 em alterações do paladar). Embora apenas 14,5% dos pacientes com anosmia apresentaram sintomas por 10 meses ou mais, o atendimento em atenção básica foi preterido em 50% dos pacientes que realizaram algum tratamento. A mesma tendência é vista em alterações do paladar, em que 10 pacientes, com duração de sintomas de 10 meses ou mais, foram atendidos na atenção primária.

**Tabela 2 - Realização do tratamento para os três sintomas mais frequentes**

Sintomas	Realização do tratamento, n(%)						Valor-p <sup>†</sup>
	Domiciliar	Atenção Básica	Especializado	Centro de Reabilitação	Não realizou	Outros	
<b>Alterações cognitivas</b>	<b>n=31</b>	<b>n=48</b>	<b>n=48</b>	<b>n=9</b>	<b>n=95</b>	<b>n=2</b>	
1 – 4 semanas	2 (6,5)	2 (4,2)	3 (6,3)	-	5 (5,3)	-	0,721
1 – 10 meses	11 (35,5)	7 (14,6)	11 (22,9)	2 (22,2)	22 (23,2)	1 (50,0)	
10 meses ou mais	18 (58,1)	39 (81,3)	34 (70,8)	7 (77,8)	68 (71,6)	1 (50,0)	
<b>Anosmia</b>	<b>n=36</b>	<b>n=69</b>	<b>n=51</b>	<b>n=7</b>	<b>n=141</b>	<b>n=0</b>	
1 – 4 semanas	20 (55,6)	33 (47,8)	27 (52,9)	1 (14,3)	47 (33,3)	-	0,072

1 – 10 meses	12 (33,3)	26 (37,7)	20 (39,2)	4 (57,1)	70 (49,6)	-	
10 meses ou mais	4 (11,1)	10 (14,5)	4 (7,8)	2 (28,6)	24 (17,0)	-	
<b>Alterações do paladar</b>	<b>n=33</b>	<b>n=67</b>	<b>n=53</b>	<b>n=8</b>	<b>n=127</b>	<b>n=0</b>	
1 – 4 semanas	21 (63,6)	36 (53,7)	31 (58,5)	2 (25,0)	54 (42,5)	-	0,082
1 – 10 meses	9 (27,3)	21 (31,3)	20 (37,7)	4 (50,0)	55 (43,3)	-	
10 meses ou mais	3 (9,1)	10 (14,9)	2 (3,8)	2 (25,0)	18 (14,2)	-	

†Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A Tabela 3 apresenta a Realização de Tratamento de acordo com as regiões da AMREC e da AMESC. Observou associação entre realização de tratamento na forma domiciliar (19,8%), atenção básica (40%) e especializado (36,2%) na região da AMESC ( $p = < 0,001$ ). Por outro lado, a maioria dos pacientes da AMREC (61,1%) não realizaram tratamento.

Tabela 3 - Realização do tratamento conforme região pesquisada

	Total	Região, n(%)		Valor-p <sup>†</sup>
		AMREC	AMESC	
<b>Realização de tratamento</b>	<b>n=389</b>	<b>n=284</b>	<b>n=105</b>	
Domiciliar	44 (11,3)	24 (8,5)	20 (19,8) <sup>b</sup>	<0,001
Atenção básica	76 (19,5)	32 (12,0)	42 (40,0) <sup>b</sup>	
Especializado	75 (19,3)	37 (13,1)	38 (36,2) <sup>b</sup>	
Centro de reabilitação	11 (2,9)	10 (3,6)	1 (1)	
Não realizou	169 (43,4)	166 (61,1)	3 (3,0)	
Outros	2 (0,5)	2 (1,7)	0 (0,0)	

†Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. <sup>b</sup> Letra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo. Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

## DISCUSSÃO

Esse é um estudo pioneiro no mapeamento dos sintomas de COVID-longa na região sul catarinense e os dados mostraram que a maioria dos pacientes apresentaram pelo menos um dos

sintomas. Após a análise dos 541 pacientes, a pesquisa mostrou que COVID-longa é comum nas duas regiões, visto que em períodos maiores que 10 meses após o diagnóstico da doença, 44,2% continuaram a apresentar os sintomas, e essa alta frequência está de acordo com a literatura<sup>21</sup>. Após um levantamento de 3800 pacientes, a chance de apresentar algum sintoma persistente além de 35 semanas é de cerca de 92%<sup>21</sup>. Evidências sugerem que o SARS-CoV-2 pode induzir a um estado inflamatório prolongado responsável pelas principais manifestações de COVID-longa<sup>22,23</sup>. Diferenças desse processo imunológico podem ser observadas entre os sexos feminino e masculino, evidenciando que a baixa produção de interleucinas após infecções virais em mulheres pode explicar a maior prevalência de COVID-longa nessa população<sup>23</sup>.

Nesse estudo, a COVID-longa foi mais comum entre as mulheres, indo ao encontro de outros estudos que identificam o sexo feminino como fator de risco para COVID-longa<sup>24</sup>. Quando se trata dos sintomas neurológicos, nota-se que a frequência de anosmia e alterações do paladar durante COVID-longa foi surpreendentemente alta nos pacientes pesquisados, visto que 80% dessas disfunções são recuperadas em até 2 semanas<sup>25</sup>. Por outro lado, a maior quantidade de pacientes com alterações cognitivas em COVID-longa está de acordo com a literatura<sup>21</sup>.

Alterações no sono também foram evidenciados, episódios de despertar noturno, sonolência diurna excessiva, insônia e dificuldades de acordar mesmo após grandes períodos dormindo caracterizam o distúrbio de sono, relatados com frequência pelos pacientes do estudo. Tais alterações podem ser explicadas pela perda de células específicas localizadas em uma porção do hipotálamo lateral, por conta do neurotropismo do SARS-COV-2<sup>26</sup>. Na região da AMESC, esse sintoma esteve presente na maioria dos pacientes durante a fase aguda da doença, o que condiz com o estudo realizado pela University College London que demonstrou que 78,6% de 3203 pacientes relataram distúrbio de sono nas primeiras semanas<sup>21</sup>.

Por outro lado, na região da AMREC, um terço dos pacientes apresentou o mesmo relato, porém, na fase crônica da doença. Essa diferença possivelmente se deve à distribuição geográfica oposta entre as duas regiões, visto que AMESC possui maior população na zona rural, enquanto AMREC é predominantemente urbana. Pessoas residentes em áreas urbanas são mais propensas a desenvolver estresse, por rotinas noturnas, trabalho excessivo, má alimentação, fatores de risco e queda da qualidade do sono<sup>27</sup>. Por outro lado, habitantes de áreas rurais realizam trabalho manual, ao ar livre e com maior exposição à luz do dia, fato que pode estar relacionado à melhor qualidade do sono<sup>27</sup>. Padrões fragmentados de sono podem causar importantes impactos nas atividades cotidianas desses pacientes, desde diminuição do desempenho no trabalho até necessidade de maior procura por serviços de saúde, visto que o

distúrbio do sono pode estar associado a uma variedade de doenças crônicas, como diabetes e hipertensão<sup>26,28</sup>. Além disso, o agravamento desse transtorno pode desencadear narcolepsia, um distúrbio de hipersonolência incapacitante<sup>26,29</sup>.

Alterações cognitivas foi a principal manifestação neurológica encontrada, nesta pesquisa, em pacientes com COVID-longa na AMREC e AMESC, especialmente naqueles que persistem com sintomas após 10 meses ou mais, o que vai ao encontro da literatura<sup>21</sup>. Compreende-se alterações cognitivas como déficits significativos em atenção, na memória de curto prazo, concentração e no processamento emocional<sup>30,31</sup>. Em estudos internacionais, utiliza-se o tempo “brain fog” para referir a esse distúrbio<sup>30</sup> e atribui-se a esse transtorno o neurotropismo do SARS-CoV-2, pois ao penetrar o Sistema Nervoso Central (SNC) por meio do nervo olfatório, o vírus instala-se particularmente no hipocampo, prejudicando os processos cognitivos<sup>31,32,33,34</sup>.

Essa disfunção intelectual apresenta importante redução na qualidade de vida dos pacientes, especialmente na rotina de trabalho<sup>21,35</sup>. 86% dos empregados se sentem incapacitados para trabalhar após 7 meses apresentando alterações cognitivas<sup>21</sup>. Isso mostra a importância desses pacientes receberem assistência de longo prazo, com acomodações no ambiente de trabalho, como telecomunicação, horas flexíveis, retorno gradual, que permitam o tempo adequado de recuperação<sup>21</sup>. Além disso, para esses pacientes, está indicado acompanhamento multidisciplinar, especialmente com realização de estratégias ocupacionais de fortalecimento intelectual, como exercícios de repetição mental, técnicas de relaxamento e rastreio das áreas de maior déficit. Acerca dos fármacos, a luteolina pode aliviar o prejuízo cognitivo, mas maiores testes clínicos serão necessários<sup>36</sup>.

Quanto às alterações de olfato e paladar, o tempo de duração desses sintomas varia entre sete e 14 dias<sup>37</sup>, a grande maioria desses pacientes tem melhora entre uma e três semanas<sup>38</sup> e 98% dos pacientes estudados recuperam-se da anosmia e disgeusia em 28 dias<sup>39</sup>. No entanto, os dados da pesquisa mostram maior persistência desses sintomas nas duas regiões, com 12,6% dos casos apresentando anosmia e 10,5% de disgeusia no período de 10 meses ou mais. Embora atualmente não existam indicações específicas de tratamento para esse quadro<sup>40,41</sup>, há a necessidade de acompanhamento dos quadros mais prolongados nas duas regiões.

O mecanismo atribuído à anosmia está relacionado ao dano direto do SARS-CoV-2 às células sustentaculares do bulbo olfatório, ocasionando interrupção na sinalização dos neurônios sensoriais olfatórios e, conseqüentemente, perda dos cílios neurosensoriais<sup>42</sup>. Já na disgeusia, por conter receptores de angiotensina 2 (ACE-2), as glândulas salivares e o dorso da língua são alvos precoces para o vírus, provocando reações inflamatórias locais geradoras do

distúrbio<sup>43,44</sup>.

Com base no quadro geral dos sintomas apresentados pelos pacientes pesquisados, poucos estudos descrevem a utilização dos serviços de saúde pelos pacientes com COVID-longa<sup>45,46</sup>. Nessa pesquisa, foi observado que 96% dos pacientes com sintomas persistentes, na região da AMESC, procuraram algum suporte médico, porcentagem superior ao estudo feito por Menges et al.<sup>45</sup>, que destaca a procura por assistência em cerca de 40% dos casos. Nota-se, também, que na AMESC, a principal opção escolhida pelos pacientes foi a Atenção Primária, conforme a literatura<sup>47</sup> e isso reforça a importância da saúde pública como espaço de acolhimento empático das queixas dos pacientes<sup>48, 49</sup>.

Recomendações específicas de tratamento ainda são escassas<sup>50</sup> e indica-se uma abordagem multidisciplinar, individualizada, longitudinal, a fim de procurar sinais de alerta para avaliação especializada e acompanhar o progresso da recuperação<sup>51</sup>. A reabilitação deve ser centrada no paciente e adaptada às suas necessidades, com foco na intervenção sintomática, em medidas educativas e na melhora da qualidade de vida<sup>46</sup>. Por outro lado, o estudo mostrou que mais da metade dos pacientes com COVID-longa, na região da AMREC, não realizaram tratamento, indo de encontro às recomendações gerais para COVID-longa<sup>52</sup>. Dessa forma, destacam-se a automedicação domiciliar, a necessidade imediata de retorno ao ambiente de trabalho e a falta de informações sobre os sintomas e tratamento como fatores para o distanciamento desses pacientes dos serviços de saúde<sup>53,54</sup>.

Para garantir a visibilidade dessa população, o monitoramento, a avaliação médica e a reabilitação são fatores imprescindíveis<sup>46,48</sup>. Além disso, devido à possível associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e complicação de comorbidades como diabetes e hipertensão, comuns em ambientes urbanos<sup>55</sup>, o presente estudo sugere o maior acompanhamento dos pacientes na AMREC por partes das redes de saúde de cada município que integra a associação.

## **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

O presente estudo encontrou, como limitação, o uso do autorrelato dos pacientes para avaliação dos sintomas. Dessa forma, dados sobre duração e apresentação das manifestações podem estar superestimados ou negligenciados. Além disso, cita-se a barreira do contato por telefone com os pacientes, traduzido pela alta taxa de insucesso nas ligações. Por fim, nota-se uma literatura sobre COVID-longa ainda escassa sobre dados nacionais, tornando modelos de estudos como esse incentivadores da pesquisa em território brasileiro.

## CONCLUSÃO

Alterações cognitivas, fadiga e anosmia foram as manifestações persistentes mais encontradas nas duas regiões estudadas. Foi observado que, dentre os sintomas neurológicos, destacam-se alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar como os mais frequentes em COVID-longa na área estudada. Além disso, importantes diferenças na realização de tratamento e na duração de distúrbios do sono foram observadas entre as regiões da AMREC e AMESC. Portanto, sugere-se que sejam realizados estudos mais aprofundados nas regiões pesquisadas de modo que ambas estejam preparadas para tratar os sintomas encontrados e que estes não venham a prejudicar a qualidade de vida da população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 28;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. Erratum in: *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):540. PMID: 31987001; PMCID: PMC7067204.
- 2 Universidade Johns Hopkins. Covid-19 Map [base de dados online]. 2022 [acesso em 18 de maio de 2022]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- 3 Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, Sabzevari A, Azizi G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021 Apr;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33190302; PMCID: PMC7744910. DIAGNOSIS
- 4 Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999. SINAL
- 5 To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, Tam AR, Chung TW, Chan JF, Zhang AJ, Cheng VC, Yuen KY. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):507-535. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291. PMID: 33666147; PMCID: PMC8006950. LESSON
- 6 Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170. ORIGINS
- 7 Schirinzi T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol.* 2021 Apr;268(4):1171-1178. doi: 10.1007/s00415-020-10131-

- y. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852580; PMCID: PMC7450256. REFERENCIA 3
- 8 Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453162; PMCID: PMC7832375.
- 9 Maltezou, H.C.; Pavli, A.; Tsakris, A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* 2021, 9, 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- 10 Huang, Chaolin, et al. “6-Month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: A Cohort Study”. *The Lancet*, vol. 397, n° 10270, janeiro de 2021, p. 220–32. DOI.org (Crossref), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8) .
- 11 Peramo-Álvarez, Francisco Pablo, et al. “Secuelas médicas de la COVID-19”. *Medicina Clínica*, vol. 157, n° 8, outubro de 2021, p. 388–94. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.04.023> .
- 12 Stefano, George B.; PTACEK, Radek; PTACKOVA, Hana; MARTIN, Anders; KREAM, Richard M.. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects 33 Cognitive Processes to Induce ‘Brain Fog’ and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Medical Science Monitor*, [S.L.], v. 27, p. 1, 13 jan. 2021. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/msm.930886>.
- 13 Llorens S, Nava E, Muñoz-López M, Sánchez-Larsen Á, Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Front Immunol.* 2021 Apr 26;12:665300. doi: 10.3389/fimmu.2021.665300 . PMID: 33981312; PMCID: PMC8107207.
- 14 Theoharides TC, Guerra L, Patel K. Successful Treatment of a Patient With Severe COVID-19 Using an Integrated Approach Addressing Mast Cells and Their Mediators. *Int J Infect Dis.* 2022 May;118:164-166. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.049. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35227867; PMCID: PMC8881225.
- 15 Números da Covid-19 no Brasil. *Gazeta do Povo*. Acesso em 18 de maio de 2022. Disponível em: <https://especiais.gazetadopovo.com.br/coronavirus/casos-no-brasil/>
- 16 FECAM, Federação Catarinense de Municípios. Associações dos Municípios do Estado de Santa Catarina [base de dados online]. 2021 [Acesso em: 20 agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.fecam.org.br/#mm-associacoes>
- 17 Governo do Estado de Santa Catarina. Conheça Santa Catarina. Geografia. [Acesso em: 20 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.sc.gov.br/conhecasc/geografia>
- 18 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População Estimada. 2021. [acesso em: 04 ago. 2021]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/panorama>
- 19 OLIVEIRA, MF. Metodologia Científica: um manual para a realização de pesquisas em administração. Catalão. Dissertação de Mestrado [Curso de Administração] Universidade Federal de Goiás; 2011.
- 20 MEDRONHO, Roberto de Andrade. *Epidemiologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2009.

- 21 Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34308300; PMCID: PMC8280690.
- 22 Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 12;9(5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497. PMID: 34066007; PMCID: PMC8151752.
- 23 Schirinzi T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1171-1178. doi: 10.1007/s00415-020-10131-y. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852580; PMCID: PMC7450256.
- 24 Fernández-de-Las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ, Navarro-Pardo E, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Arias-Navalón JA, Cigarán-Méndez M, Hernández-Barrera V, Arendt-Nielsen L. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022 Jan 14;11(2):413. doi: 10.3390/jcm11020413. PMID: 35054108; PMCID: PMC8778106.
- 25 Song J, Deng YK, Wang H, Wang ZC, Liao B, Ma J, He C, Pan L, Liu Y, Alobid I, Wang DY, Zeng M, Mullol J, Liu Z. Self-reported Taste and Smell Disorders in Patients with COVID-19: Distinct Features in China. *Curr Med Sci*. 2021 Feb;41(1):14-23. doi: 10.1007/s11596-021-2312-7. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33582900; PMCID: PMC7881907.
- 26 Fernandez FX, Flygare J, Grandner MA. Narcolepsy and COVID-19: sleeping on an opportunity? *J Clin Sleep Med*. 2020 Aug 15;16(8):1415. doi: 10.5664/jcsm.8520. PMID: 32347205; PMCID: PMC7446099.
- 27 Chiu HF, Xiang YT, Dai J, Chan SS, Leung T, Yu X, Hou ZJ, Ungvari GS, Caine ED. The prevalence of sleep problems and their socio-demographic and clinical correlates in young Chinese rural residents. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2-3):789-94. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.050. Epub 2012 Apr 14. PMID: 22503354.
- 28 Decker MJ, Lin JM, Tabassum H, Reeves WC. Hypersomnolence and sleep-related complaints in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 15;169(4):435-43. doi: 10.1093/aje/kwn365. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066308; PMCID: PMC2640164.
- 29 Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: Diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2018 Dec;85(12):959-969. doi: 10.3949/ccjm.85a.17086. PMID: 30526757.
- 30 Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, Vijayvergiya R, Grover S, Bhatia V, Jagia P, Bhalla A, Suri V, Goyal M, Agarwal R, Puri GD, Sandhu MS. The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021 Jun 14;14:2491-2506. doi: 10.2147/IJGM.S316708. PMID: 34163217; PMCID: PMC8214209.
- 31 Visvabharathy L, Hanson B, Orban Z, Lim PH, Palacio NM, Jain R, Clark JR, Graham EL, Liotta EM, Penalzoza-MacMaster P, Korálnik IJ. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv [Preprint]*. 2021

Oct 29;2021.08.08.21261763. doi: 10.1101/2021.08.08.21261763. PMID: 34401886; PMCID: PMC8366804.

32 Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021 Mar;47(2):232-241. doi: 10.1002/biof.1726. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33847020; PMCID: PMC8250989.

33 Garcia-Oscos F, Salgado H, Hall S, Thomas F, Farmer GE, Bermeo J, Galindo LC, Ramirez RD, D'Mello S, Rose-John S, Atzori M. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 1;71(7):574-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.018. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22196984; PMCID: PMC4732871.

34 Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020 May 28;2(2):fcaa069. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069. PMID: 33074266; PMCID: PMC7314157.

35 Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, Greenhalgh T. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020 Dec 20;20(1):1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y. PMID: 33342437; PMCID: PMC7750006.

36 Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944. PMID: 34312178.

37 Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, Salina H. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia*. 2020 Sep;75(5):574-581. PMID: 32918429.

38 Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A, Janjua T, Bosque-Varela P. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci*. 2021 Jun;88:219-225. doi: 10.1016/j.jocn.2021.04.001. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33992187; PMCID: PMC8031003.

39 Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020 Aug;50(5):436-439. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32305563; PMCID: PMC7162775.

40 Divani AA, Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, Rubinos CA, Nobleza CO, Sylaja PN, Toledano M, Lattanzi S, McCullough LD, Cruz-Flores S, Torbey M, Azarpazhooh MR. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Oct 30;20(12):60. doi: 10.1007/s11910-020-01079-7. Erratum in: *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Nov 12;20(12):66. PMID: 33128130; PMCID: PMC7599061.

41 Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad Radiol*. 2021 Jan;28(1):28-35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33132007; PMCID: PMC7571972.

42 Zheng J, Wong LR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, Leidinger MR, Knudson CM, Meyerholz DK, McCray PB Jr, Perlman S. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021 Jan;589(7843):603-607. doi: 10.1038/s41586-020-2943-z. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33166988; PMCID: PMC7855185.

43 Nuño González A, Magaletskyy K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, Herranz Pinto P. Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Feb 27;112(7):640–4. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.02.007. Epub ahead of print. PMID: 33652010; PMCID: PMC7910660.

44 Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, Di Carlo P, Chiacchiaretta P, Caputi S, Cipollone F. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med*. 2020 Oct 7;9(10):3218. doi: 10.3390/jcm9103218. PMID: 33036482; PMCID: PMC7600761.

45 Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, Aschmann HE, Domenghino A, Fehr JS, Puhan MA. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021 Jul 12;16(7):e0254523. doi: 10.1371/journal.pone.0254523. PMID: 34252157; PMCID: PMC8274847.

46 Daniel, C. R., Baroni, M. P., Ruaro, J. A., & Fréz, A. R. (2020). Estamos olhando para os indivíduos pós-COVID como deveríamos?. *Revista Pesquisa Em Fisioterapia*, 10(4), 588–590. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v10i4.3238>

47 Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Apr;174(4):576-578. doi: 10.7326/M20-5661. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33175566; PMCID: PMC7707210.

48 Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937; PMCID: PMC8893149.

49 Bárbara Queiroz de Figueiredo et al., « Mapeamento da “Covid longa” em pacientes assistidos pela USF Itamarati e previamente infectados por SARS-CoV-2 », *Portal REDIB Red Iberoamericanos* , ID : 10.33448/rsd-v10i15.23536

50 Humphreys H, Kilby L, Kudiersky N, Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ Open*. 2021 Mar 10;11(3):e047632. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047632. PMID: 33692189; PMCID: PMC7948149.

51 Santhosh L, Block B, Kim SY, Raju S, Shah RJ, Thakur N, Brigham EP, Parker AM. Rapid Design and Implementation of Post-COVID-19 Clinics. *Chest*. 2021 Aug;160(2):671-677. doi: 10.1016/j.chest.2021.03.044. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33811910; PMCID: PMC8010340.

52 GARCIA, MGPL. Estágio em fisioterapia neurológica: contexto de doentes com sequelas

neurológicas resultantes da infecção por SARS-CoV-2. Lisboa: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; 2022. Dissertação de Mestrado em Fisioterapia. - Ramo de Neurologia..

53 Lula-Barros, Débora Santos e Damascena, Hylane Luiz Assistência farmacêutica na pandemia da Covid-19: uma pesquisa documental. Trabalho, Educação e Saúde [online]. 2021, v. 19 [Acessado 6 Julho 2022] , e00323155. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00323>>. Epub 25 Jun 2021. ISSN 1981-7746. <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00323>.

54 Silva, D., Ferreira, B., & Marinho, C. (2022). Saberes e práticas de cuidado em saúde sobre a covid-19: uma análise baseada em interações de pessoas em comunidade virtual. Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde, 16(2). doi:<https://doi.org/10.29397/reciis.v16i2.3276>

55 Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. Diabetes Metab Syndr. 2021 May-Jun;15(3):869-875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007. Epub 2021 Apr 20. Erratum in: Diabetes Metab Syndr. 2022 May;16(5):102504. PMID: 33892403; PMCID: PMC8056514.

## **ANEXOS**

### **NORMAS DE FORMATAÇÃO DO ARTIGO**

O artigo a seguir foi produzido conforme a formatação proposta pela Revista de Medicina da Universidade de São Paulo - USP.

São elas:

Os artigos devem apresentar de 5 a 20 páginas digitadas em fonte Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento 1,5 cm, preservando 2,5 cm nas margens direita e superior e 2,5 cm nas margens esquerda e inferior, com recuo nos parágrafos de 1 cm.

O manuscrito deve estar em formato Microsoft Word, as ilustrações: Tabelas e Gráficos em formato Excel e as Figuras no formato JPEG com 300 dpi (inseridas no texto próximas onde são citadas e também anexar no portal em arquivos separados do texto).

Referências (estilo VANCOUVER) Numerar as citações das referências no texto usando o sistema numérico (sobrescrito, sem parênteses) de acordo com o aparecimento no texto, consecutivamente.