

Estudo transversal sobre o quadro de sequelas neurológicas nos pacientes com COVID-19 na região da AMREC e AMESC de Santa Catarina

Cross-sectional study on neurological sequelae in patients with COVID 19 in AMREC and AMESC regions of Santa Catarina

Jean Murilo Patrício da Assunção¹, Tomas Alisson Marques Raupp², Fernando Topanotti Tarabay³, Josete Mazon⁴

Assunção JMP, Raupp TAM, Tarabay FT, Mazon J. Estudo transversal sobre o quadro de sequelas neurológicas nos pacientes com COVID-19 na região da AMREC e AMESC de Santa Catarina / *Cross-sectional study on neurological sequelae in patients with COVID 19 in AMREC and AMESC regions of Santa Catarina*. Rev Med (São Paulo). 2023 July-Aug.;102(4):e-203118.

RESUMO: INTRODUÇÃO: COVID-longa refere-se ao grupo de sintomas que persistem após um mês da fase aguda da doença. Destacam-se fadiga, dispneia, alterações sensoriais, mialgia e alterações cognitivas como as principais manifestações observadas. OBJETIVO: Analisar o cenário das sequelas neurológicas associadas ao COVID-19 nas regiões da Associação de Municípios do Extremo Sul Catarinense (AMESC) e Associação dos Municípios da Região Carbonífera (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, foram obtidos dados referentes aos sintomas e à realização de tratamento desses pacientes. RESULTADOS: Constatou-se que 71,7% dos pacientes entrevistados relataram sintomas de COVID-longa, principalmente entre as mulheres (65,4%). Alterações cognitivas (41,8%), anosmia (33,3%), alterações do paladar (27,4%) foram as manifestações neurológicas de COVID-longa mais frequentes entre os participantes 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 e não realização de tratamento na AMREC ($p < 0,001$). CONCLUSÃO: Dentre as manifestações neurológicas, houve maior frequência de alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar entre os indivíduos das duas regiões estudadas. Além disso, a procura por realização de tratamento em ambiente domiciliar, atenção básica e especializada na região na AMESC, bem como a não realização de tratamento na AMREC, demonstrou significativa diferença entre os cenários regionais. Assim também, a duração de distúrbios do sono, com apresentação mais frequente durante a fase aguda na AMESC e a fase crônica na AMREC, apresentou relevante distinção constatada entre os participantes das duas regiões, sugerindo a realização de estudos mais completos e prolongados nessas populações.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; Distúrbio neurológico; Anosmia; Distúrbios do sono.

ABSTRACT: INTRODUCTION: COVID-long refers to the group of symptoms that persist one month after the acute phase of the disease. Fatigue, dyspnea, sensory changes, myalgia, cognitive changes stand out as the main manifestations observed. OBJECTIVE: To analyze the scenario of neurological sequelae associated with COVID-19 in the Associação de Municípios do Extremo Sul Catarinense (AMESC) and Associação dos Municípios da Região Carbonífera (AMREC) regions of Santa Catarina. METHODS: A total of 541 infected patients who were not in the acute phase of the disease participated in the survey. By means of structured telephone interviews, data regarding symptoms and treatment were obtained from these patients. RESULTS: It was found that 71.1% of the interviewed patients reported symptoms of COVID-long, mainly among women (65.4%). Cognitive changes (41.8%), anosmia (33.3%), taste alterations (27.3%) were the most frequent COVID-long neurological manifestations among the participants in the two regions surveyed. There was a significant relationship between the duration of sleep disturbance in AMREC and AMESC ($p = 0.014$), as well as between the duration of treatment in AMESC and no treatment in AMREC ($p < 0.001$). CONCLUSION: Among the neurological manifestations, there was a higher frequency of cognitive changes, anosmia, and taste disorders among individuals in the two regions studied. Moreover, the search for home treatment, primary and specialized care among AMESC patients and the lack of it among AMREC ones demonstrate significant difference between the regional scenarios. Thereby, the duration of sleep disorders, more frequent during the acute phase among AMESC participants, showed relevant distinction between the participants from the two regions, suggesting the need for more complete and prolonged studies in these populations.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Neurological Disorder; Anosmia; Disorders Sleep.

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Graduação em Medicina, Departamento de Ciências da Saúde. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5435-1952>. E-mail: jeanmurilo@gmail.com

2. Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Graduação em Medicina, Departamento de Ciências da Saúde. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1990-1998>. E-mail: tomasraupp9@gmail.com

3. Aura Neurologia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-1351>. E-mail: topanottif@gmail.com

4. Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Ciências da Saúde. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-1351>. E-mail: jomazon-cmf@gmail.com

Endereço para correspondência: Josete Mazon. Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Ciências da Saúde. Rod. Gov. Jorge Lacerda, 3201. Jardim das Avenidas – Araranguá – SC - CEP: 88.906-072.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2) foi descrita em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China¹, e apresentou rápida ascensão mundial. No Brasil, em 21 de abril de 2022, os indivíduos acometidos atingiram a marca de 30,6 milhões confirmados e 663 mil mortes, segundo a Universidade John Hopkins². Clinicamente, os sintomas agudos mais comuns são febre, tosse, mialgia, cefaleia e dispneia³⁻⁵. Menos comumente, os pacientes apresentam sintomas gastrointestinais: diarreia, vômitos e náusea⁴. Além disso, alterações do paladar (hipogeusia) e do olfato (anosmia, parosmia, hiposmia) são descritas como distúrbios sensoriais presentes na infecção por coronavírus (COVID-19)⁵. Outras manifestações neurológicas da fase aguda são tontura, alteração de consciência e eventos cerebrovasculares⁶. O quadro clínico pode variar entre assintomáticos, sintomas moderados, até doença grave, potencialmente fatal^{4,5}.

O SARS-CoV-2 pode desencadear, de maneira direta e indireta, a cronificação de algumas manifestações clínicas⁷. O grupo de sintomas que persiste por mais um mês de duração é denominado “COVID-longa”⁸. Fadiga, dispneia, alterações sensoriais no paladar e olfato, angina, mialgia, distúrbios do sono e alterações cognitivas são os principais quadros prolongados⁹. Um estudo demonstrou que em até 6 meses após a infecção aguda, a maioria dos pacientes persistiu em apresentar ao menos uma manifestação inicial¹⁰. Alterações cognitivas e anosmia se destacaram como mais prevalentes após 6 meses de infecção aguda^{11,12}. A persistência desses sintomas potencializa a sugestão do neurotropismo que o SARS-CoV-2 apresenta¹³, destacando-se a via olfatória como a principal porta de entrada do vírus ao Sistema Nervoso Central¹⁴.

Dentro do cenário brasileiro, o estado de Santa Catarina registrou 20 mil óbitos e 1 milhão de casos confirmados de COVID-19¹⁵. 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 desta pesquisa¹⁶. Juntas, AMREC e AMESC representam 10% de todos os casos de COVID-19 no estado¹⁷. A AMREC é composta por 12 municípios e abriga cerca de 400 mil habitantes¹⁸. A AMESC é composta de 15 municípios e apresenta cerca de 200 mil habitantes.

Para desenvolver planos terapêuticos eficazes e alocar recursos em pontos estratégicos ao combate do COVID-19, por meio de políticas públicas, é fundamental reconhecer as manifestações crônicas da infecção por SARS-CoV-2 na população brasileira. Dados mundiais sobre essas repercussões clínicas ainda se mostram

escassos^{4,5}. Dessa forma, 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. Foram incluídos na pesquisa os pacientes que atenderam aos critérios a seguir: contraíram a infecção por SARS-CoV-2 no período entre março de 2020 a julho de 2021, maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, atendidos nos centros de triagem das regiões pesquisadas, que atenderam a ligação telefônica na primeira tentativa, aceitaram participar da pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e pertenciam a municípios que autorizaram o acesso aos dados telefônicos dos infectados pelo COVID-19. Foram excluídos do estudo pacientes que não atenderam aos critérios de inclusão acima descritos.

A forma probabilística representou a melhor abordagem pela atribuição aleatória ao processamento dos dados, pois assim foi possível traduzir a representatividade da população de estudo¹⁹. 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. Inicialmente, foram contatadas as secretarias de saúde de todos os municípios integrantes das regiões da AMREC e AMESC. Ao receber a autorização para a realização da pesquisa, foram enviados os termos de aceite para a coleta de dados. Posteriormente, obteve-se, através de consulta à base de dados de cada município, a lista de pacientes infectados pelo COVID-19 entre março de 2020 a julho de 2021 junto ao contato telefônico de cada indivíduo. A partir disso, foi dividido o N amostral descrito a seguir proporcionalmente ao tamanho da população de cada cidade e o número de infectados.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado utilizando-se a fórmula proposta por Medronho²⁰. $P(0,50)$ é o valor que maximiza o tamanho da amostra e $\varepsilon(0,05)$ trata-se do erro amostral máximo tolerável. Participaram do estudo, 541 pacientes, sendo 388 da região da AMREC e 153 da AMESC, 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. As ligações foram realizadas conforme

um instrumento de coleta de dados estruturado e aprovado, juntamente com o restante da pesquisa, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH/UFSC), sob o parecer número 5.019.542.

O instrumento continha inicialmente informações básicas como nome e sexo dos pacientes. Na sequência, os entrevistadores questionavam sobre a presença dos sintomas apresentados durante e após a infecção pelo SARS-CoV-2, bem como a duração dos mesmos: cefaleia, alterações de olfato e paladar, tontura, fadiga, dispneia, tosse, mialgia, febre, palpitações, alterações de consciência, alterações cognitivas e distúrbios do sono. A resposta foi considerada positiva caso o paciente relatasse episódios destes sintomas durante e após a fase aguda da infecção pelo COVID-19. Para alguns pacientes, com a finalidade de facilitar o entendimento, o sintoma precisou ser explicado. Ainda, para interrogar sobre alterações de olfato, paladar, consciência, cognitivas e do padrão de sono, realizou-se a pergunta “Você percebeu mudança em seu padrão de sono durante ou após a infecção por COVID-19?”. A resposta era considerada caso o paciente relatasse qualquer mudança em seu padrão habitual, como episódios de despertar noturno, sonolência diurna excessiva, insônia e dificuldade de acordar mesmo após grandes períodos de sono.

Quanto às alterações cognitivas, a resposta foi computada quando o paciente relatou déficits significativos de atenção, na memória de curto prazo, concentração e no processamento emocional. Em relação às alterações da consciência, consideraram-se episódios de síncope e coma. Quanto às alterações de paladar e olfato, computou-se a descrição de hipogeusia, ageusia, hiposmia e anosmia. Além disso, o questionário foi encerrado com pergunta sobre a realização do tratamento apenas dos sintomas de COVID-longa relatados pelo paciente. Foram realizadas perguntas se o indivíduo portador de COVID-longa realizou alguma forma de intervenção em ambiente domiciliar, se foi atendido na atenção básica de seu município, se necessitou de avaliação especializada no setor privado, se buscou um centro de reabilitação, se optou por não realizar nenhuma forma de tratamento ou, por fim, se buscou alguma medida terapêutica em local não mencionado anteriormente. Não foram questionadas a quais condutas terapêuticas específicas os indivíduos foram submetidos.

RESULTADOS

Na Tabela 1, constam os sintomas incluídos entre as perguntas realizadas: 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. A análise das duas regiões revelou que pacientes da AMESC apresentaram distúrbio do sono, em sua maioria, na fase aguda da doença (66,7% no período

de 1-4 semanas), enquanto indivíduos da AMREC relatam esse transtorno na fase crônica da doença (33,3% no período entre 1-10 meses), e este sintoma mostrou-se significativo entre as duas populações analisadas ($p = 0,014$).

Quanto aos sintomas neurológicos, quando agrupados, destacaram-se as alterações cognitivas (55,2% na região da AMREC vs 68,5% na região da AMESC), anosmia (45,8% na AMREC vs 48,3% na AMESC), alterações do paladar (35,5% na AMREC vs 47,2% na AMESC) como as manifestações neurológicas de COVID-longa mais comuns entre os participantes com sintomas persistentes das duas regiões estudadas. Os sintomas gerais, como fadiga, mialgia e cefaleia foram, nessa ordem, os relatados com maior frequência pelos pacientes em ambas regiões. Na análise de duração dos sintomas, as alterações cognitivas apresentaram maior frequência no período de 10 meses ou mais entre os pacientes residentes na AMREC (67,2%) e AMESC (78,1%).

Tabela 1 - Duração dos sintomas entre os pacientes residentes nas regiões da AMESC e AMREC

Duração dos sintomas	Regiões, n(%)		Valor-p
	AMREC (388)	AMESC (153)	
Cefaleia	n=252 (64,9)	n=104 (68,0)	
1 – 4 semanas	216 (83,7)	86 (82,7)	0,104 ^{††}
1 – 10 meses	12 (7,0)	13 (12,5)	
10 meses ou mais	24 (9,3)	5 (4,8)	
Distúrbio do sono	n=60 (15,5)	n=21 (13,7)	
1 – 4 semanas	19 (31,7)	14 (66,7) ^b	0,014 ^{††}
1 – 10 meses	20 (33,3) ^b	2 (9,5)	
10 meses ou mais	21 (35,0)	5 (23,8)	
Alterações na consciência	n=25 (6,4)	n=17 (11,1)	
1 – 4 semanas	23 (92,0)	15 (88,2)	0,921 [†]
1 – 10 meses	1 (4,0)	1 (5,9)	
10 meses ou mais	1 (4,0)	1 (5,9)	
Alterações cognitivas	n=177 (45,6)	n=64 (41,8)	
1 – 4 semanas	12 (6,8)	3 (4,7)	0,250 [†]
1 – 10 meses	46 (26,0)	11 (17,2)	
10 meses ou mais	119 (67,2)	50 (78,1)	
Mialgia	n=281 (72,4)	n=107 (69,9)	
1 – 4 semanas	219 (77,9)	85 (79,4)	0,377 ^{††}
1 – 10 meses	32 (11,4)	15 (14,0)	
10 meses ou mais	30 (10,7)	7 (6,5)	
Febre	n=201 (51,8)	n=77 (50,3)	
1 – 4 semanas	201 (100,0)	77 (100,0)	-

continua

continuação

Duração dos sintomas	Regiões, n(%)		Valor-p
Palpitações	n=96 (24,7)	n=36 (23,5)	
1 – 4 semanas	72 (75,0)	21 (58,3)	0,072 [†]
1 – 10 meses	15 (15,6)	6 (16,7)	
10 meses ou mais	9 (9,4)	9 (25,0)	
Fadiga	n=302 (77,8)	n=123 (80,3)	
1 – 4 semanas	159 (52,6)	74 (60,2)	0,263 ^{††}
1 – 10 meses	87 (28,8)	33 (26,8)	
10 meses ou mais	56 (18,5)	16 (13,0)	
Dispneia	n=164 (42,3)	n=60 (39,2)	
1 – 4 semanas	110 (67,1)	43 (71,7)	0,090 ^{††}
1 – 10 meses	25 (15,2)	13 (21,7)	
10 meses ou mais	29 (17,7)	4 (6,7)	
Tosse	n=208 (53,6)	n=83 (54,2)	
1 – 4 semanas	161 (77,4)	62 (74,7)	0,518 ^{††}
1 – 10 meses	35 (16,8)	13 (15,7)	
10 meses ou mais	12 (5,8)	8 (9,6)	
Tontura	n=122 (31,4)	n=61 (39,9)	
1 – 4 semanas	93 (76,2)	46 (75,4)	0,703 [†]
1 – 10 meses	21 (17,2)	9 (14,8)	
10 meses ou mais	8 (6,6)	6 (9,8)	
Anosmia	n=254 (65,5)	n=93 (60,8)	
1 – 4 semanas	117 (46,1)	50 (53,8)	0,277 ^{††}
1 – 10 meses	106 (41,7)	30 (32,2)	
10 meses ou mais	31 (12,2)	13 (14,0)	
Alterações do paladar	n=237 (61,1)	n=95 (62,1)	
1 – 4 semanas	131 (55,3)	53 (55,8)	0,898 ^{††}
1 – 10 meses	82 (34,6)	31 (32,6)	
10 meses ou mais	24 (10,1)	11 (11,6)	

[†]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança.^{††}Valor obtido após aplicação do teste Qui-Quadrado de Pearson.^bLetra indicando valor estatisticamente significativo após análise de resíduo. Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Em complementação às informações apresentadas

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

Sintomas	Realização do tratamento, n(%)						Valor-p [†]
	Domiciliar	Atenção Básica	Especializado	Centro de Reabilitação	Não realizou	Outros	
Alterações cognitivas	n=31	n=48	n=48	n=9	n=95	n=2	
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)	

continua

na Tabela 1, constatou-se que 71,7% (388) do total de participantes manifestaram ao menos um sintoma no período superior a um mês, sendo 299 na região da AMREC e 89 na AMESC. Além disso, a média de idade dos participantes foi $41,33 \pm 13,66$ anos. Na comparação entre os sexos, as mulheres representaram 65,5% (254) do total de portadores de COVID-longa. Ainda, para o sexo feminino, alterações cognitivas (49,2%), anosmia (45,3%) e fadiga (42,9%) foram os sintomas persistentes mais observados entre os participantes 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 à realização de tratamento. Não houve associação estatística significativa entre duração de sintomas e realização do tratamento para as três manifestações neurológicas.

Em alterações cognitivas, a duração média do sintoma perdurou $8,41 \pm 3,02$ meses. Notou-se que, entre os pacientes que não realizaram tratamento, 71,6% destes apresentaram o sintoma por 10 meses ou mais. Por outro lado, entre aqueles que foram tratados, a atenção básica representou o principal ambiente de avaliação clínica.

Quanto à anosmia e alterações do paladar, observou-se que, em ambos sintomas, entre os pacientes não submetidos a tratamento, a faixa de duração entre 1-10 meses mostrou-se a mais frequente (49,6% em anosmia vs 43,3% em alterações do paladar). Embora apenas 14,5% dos pacientes com anosmia atendidos em atenção básica apresentaram sintomas por 10 meses ou mais, a atenção primária representou a principal escolha para realização de algum tratamento. Frequência similar constatou-se em alterações do paladar, presente em 14,9% dos pacientes, que foram atendidos na atenção primária, com duração dos sintomas por 10 meses ou mais.

A Tabela 3 apresenta a realização de tratamento dos pacientes de acordo com as regiões da AMREC e da AMESC somente para pacientes com COVID-longa. Observou-se associação significativa entre realização de tratamento domiciliar, em atenção básica e especializado na região da AMESC e não realização de tratamento na região da AMREC ($p = < 0,001$).

continuação

Sintomas	Realização do tratamento, n(%)						Valor-p [†]
	Domiciliar	Atenção Básica	Especializado	Centro de Reabilitação	Não realizou	Outros	
10 meses ou mais	18 (58,1)	39 (81,3)	34 (70,8)	7 (77,8)	68 (71,6)	1 (50,0)	
Anosmia	n=36	n=69	n=51	n=7	n=141	n=0	
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)	-	
Alterações do paladar	n=33	n=67	n=53	n=8	n=127	n=0	
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.

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

	Total	Região, n(%)		Valor-p [†]
		AMREC	AMESC	
Realização de tratamento	n=387	n=299	n=88	
Domiciliar	44 (11,4)	26 (8,7)	18 (20,5) ^b	<0,001
Atenção básica	76 (19,6)	42 (14,0)	34 (38,6) ^b	
Especializado	82 (21,2)	48 (16,1)	34 (38,6) ^b	
Centro de reabilitação	11 (2,8)	10 (3,3)	1 (1,1)	
Não realizou	172 (44,4)	171 (57,2) ^b	1 (1,1)	
Outros	2 (0,5)	2 (0,7)	0 (0,0)	

[†]Valor obtido após aplicação do teste razão de verossimilhança. ^bLetra 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 constatou que a presença de pacientes portadores de COVID-longa mostrou-se 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 elevada frequência está de acordo com a literatura²¹. Após um levantamento de 3800 pacientes, a frequência de apresentar algum sintoma persistente além de 35 semanas é de cerca de 92%²¹. Evidências sugerem que o SARS-CoV-2 pode induzir a um estado inflamatório prolongado responsável pelas principais manifestações de COVID-longa^{22,23}. Além disso, diferenças desse processo imunológico podem ser observadas entre os sexos feminino

e masculino, evidenciando que a menor produção de interleucinas após infecções virais em mulheres explicaria a maior prevalência de COVID-longa nessa população²³.

Nesse estudo, a COVID-longa mostrou-se mais frequente entre as mulheres participantes (65,5%) observação esta compartilhada por estudos que identificam o sexo feminino como fator de risco para COVID-longa²⁴. Quanto aos sintomas neurológicos, nota-se que a frequência de anosmia e alterações do paladar durante COVID-longa se mostraram surpreendentemente elevadas entre os pacientes pesquisados, visto que 80% dessas disfunções são recuperadas em até duas semanas²⁵. Por outro lado, o estudo demonstrou a persistência após um mês ou mais de alterações cognitivas em 41,8% dos pacientes entrevistados (conforme Tabela 1), o que condiz com estudos que destacam “brain fog” como uma das principais manifestações neurológicas presentes durante a COVID-longa^{21,26,27}. Premraj et al.²⁶ constataram que, nos

primeiros três meses após a fase aguda da doença, cerca de um terço dos pacientes apresentaram déficits na memória e concentração, entretanto, quando o período avaliado é de sete meses, esse índice pode alcançar 72% dos pacientes²¹.

Alterações no sono também foram evidenciadas no estudo por meio do relato de episódios de despertar noturno, sonolência diurna excessiva, insônia e dificuldades de acordar mesmo após grandes períodos dormindo, caracterizando o distúrbio de sono. Tais alterações podem ser explicadas pela perda de células específicas localizadas em uma área do hipotálamo lateral, por conta do neurotropismo do SARS-CoV-2²⁸. Na região da AMESC, alterações no sono também foram evidenciadas na maioria dos pacientes durante a fase aguda da doença, (66,7%), resultados próximos aos constatados no estudo realizado pela *University College London*, o qual demonstrou que 78,6% de 3203 pacientes relataram distúrbio de sono nas primeiras semanas²¹.

Por outro lado, na região da AMREC, cerca de um terço dos pacientes relatou distúrbio do sono na fase crônica da doença. Essa diferença significativa ($p = 0,014$) possivelmente ocorreu devido à distribuição geográfica oposta entre as duas regiões, visto que AMESC possui maior população na zona rural, enquanto AMREC é predominantemente urbana. Sendo assim, pessoas residentes em áreas urbanas são mais propensas a desenvolver estresse, por rotinas noturnas, trabalho excessivo, má alimentação, que são fatores de risco para a queda da qualidade do sono²⁹. Em contrapartida, 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 sono²⁹. Padrões fragmentados de sono podem causar impactos significativos nas atividades cotidianas desses pacientes, desde diminuição do desempenho no trabalho até necessidade de maior busca por serviços de saúde, pois, o distúrbio do sono pode estar associado a uma variedade de doenças crônicas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial^{28,30}. Além disso, o agravamento desse transtorno pode desencadear narcolepsia, um distúrbio de hipersonolência incapacitante^{28,31}.

Alterações cognitivas representou a principal manifestação neurológica observada nesta pesquisa, em pacientes com COVID-longa na AMREC e AMESC, especialmente naqueles que persistiram com sintomas após 10 meses ou mais, o que vai ao encontro da literatura consultada²¹. Compreende-se alterações cognitivas como déficits significativos em atenção, na memória de curto prazo, concentração e no processamento emocional^{32,33}. Em estudos internacionais, utiliza-se o termo “brain fog” para se referir a esses distúrbios³² e atribui-se a esse transtorno o neurotropismo do SARS-CoV-2, pois ao adentrar o Sistema Nervoso Central (SNC) por meio do nervo olfatório, o vírus instala-se particularmente no hipocampo, prejudicando os processos cognitivos³³⁻³⁷.

Essa disfunção intelectual desencadeia redução

significativa na qualidade de vida dos pacientes, especialmente na rotina de trabalho^{21,38}. Desta forma, 86% dos empregados se sentem incapacitados para trabalhar após 7 meses decorrentes das alterações cognitivas²¹. Estas observações ressaltam a relevância 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 recuperação²¹. 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, há evidências que a Luteolina atenua o prejuízo cognitivo, mas outros estudos clínicos prolongados precisam ser realizados³⁸.

Quanto às alterações de olfato e paladar descritas na literatura, o tempo de duração desses sintomas variou entre sete e 14 dias⁴⁰, a maioria desses pacientes apresentou melhora entre uma e três semanas³⁸ e 98% dos pacientes estudados recuperam-se da anosmia e disgeusia em 28 dias⁴¹. No entanto, os resultados desta pesquisa demonstraram a persistência prolongada desses sintomas nas duas regiões, com 8,13% dos pacientes apresentando anosmia e 6,47% de disgeusia no período de 10 meses ou mais. Embora atualmente não existam indicações específicas de tratamento para esse quadro clínico^{42,43}, há necessidade de acompanhamento dos pacientes com sintomas mais prolongados nas duas regiões.

O mecanismo atribuído à anosmia está relacionado à agressão direta do SARS-CoV-2 às células sustentaculares do bulbo olfatório, ocasionando interrupção na sinalização dos neurônios sensoriais olfatórios e, conseqüentemente, perda dos cílios neurosensoriais⁴⁴. Quanto à 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^{45,46}.

Há escassos estudos fundamentados no quadro geral dos sintomas apresentados pelos pacientes pesquisados, que abordam a utilização dos serviços de saúde pelos pacientes com COVID-longa^{47,48}. Nessa pesquisa, constatou-se que 98,8% dos pacientes com sintomas persistentes, na região da AMESC, buscaram algum tipo de atendimento médico, porcentagem superior ao estudo realizado por Menges et al.⁴⁷, que destacaram a busca por assistência médica por cerca de 40% dos pacientes. Nota-se, também, que na AMESC, a principal opção escolhida pelos pacientes foi a Atenção Primária, o que está conforme a literatura⁴⁹, além de reforçar a relevância da saúde pública como espaço de acolhimento empático das queixas dos pacientes^{50,51}.

Essa busca por atendimento médico demonstra que a avaliação dos pacientes portadores de COVID-longa tende a ser um desafio significativo aos serviços de saúde⁵². A associação entre a fase crônica da infecção e a piora da

qualidade de vida dos pacientes indica a necessidade do desenvolvimento de serviços especializados ao cuidado dos pacientes com síndrome pós-COVID, principalmente com propensão ao aumento do total de casos no mundo. Nesse sentido, para o desenvolvimento de estratégias públicas voltadas a esses pacientes, torna-se essencial delimitar o cenário das complicações durante o período crônico da infecção por SARS-CoV-2⁵³. Dessa forma, essa pesquisa demonstra relevante evidência para o entendimento dos sintomas e construção de protocolos de investigação nas duas regiões pesquisadas.

Recomendações específicas de tratamento ainda são escassas⁵⁴ e indica-se uma abordagem multidisciplinar, individualizada, longitudinal, com a finalidade de busca por sinais de alerta para avaliação especializada e o acompanhamento do progresso da recuperação⁵⁵. 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 vida⁴⁸. Por outro lado, o estudo demonstrou significativamente que 57,2% dos pacientes com COVID-longa, na região da AMREC, não realizaram tratamento, conduta esta que não coincide com as recomendações gerais para COVID-longa⁵⁶. 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^{57,58}.

Para assegurar a visibilidade dessa população acometida por COVID-longa, o monitoramento, a avaliação médica e a reabilitação são fatores imprescindíveis^{48,50}. Além disso, devido à possível associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e ocorrência de comorbidades como diabetes mellitus e hipertensão arterial, frequentes

em ambientes urbanos⁵⁹, o presente estudo sugere o acompanhamento prolongado dos pacientes na AMREC por profissionais 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, evidenciada pela alta taxa de insucesso nas ligações. Por fim, nota-se uma literatura sobre COVID-longa ainda escassa sobre dados nacionais, tornando esses modelos de estudos incentivadores da pesquisa em território brasileiro.

CONCLUSÃO

Alterações cognitivas, fadiga e anosmia foram as manifestações persistentes mais encontradas nas duas regiões estudadas. Observou-se que, dentre os sintomas neurológicos, destacaram-se alterações cognitivas, anosmia e alterações do paladar como os mais frequentes em portadores de COVID-longa na população estudada. Além disso, diferenças relevantes na realização de tratamento e na duração de distúrbios do sono foram observadas entre participantes das regiões da AMREC e AMESC. Portanto, sugere-se que sejam realizados estudos mais aprofundados nas regiões pesquisadas de modo que ambas estejam preparadas para tratamento dos sintomas constatados nos pacientes, a fim de que estes não afetem a qualidade de vida da população acometida.

Contribuição dos autores: Jean Murilo Patrício da Assunção – concepção do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, participação como primeiro autor. Tomas Alisson Marques Raupp – concepção do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, participação como primeiro autor. Fernando Topanotti Tarabay – análise e interpretação dos dados, redação do artigo e revisão crítica. Josete Mazon – concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica e supervisão geral.

REFERÊNCIAS

1. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-36. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. Erratum in: *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):540.
2. Universidade Johns Hopkins. Covid-19 Map [base de dados online]. 2022 [acesso em 18 de maio de 2022]. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021;93(4): e12998. doi: 10.1111/sji.12998.
4. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020;96(1142):753-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
5. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.*

- 2021;10(1):507-35. doi: 10.1080/22221751.2021.1898291.
6. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20-36.
7. Schirinzì T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2021;268(4):1171-8. doi: 10.1007/s00415-020-10131-y.
8. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
9. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* 2021;9(5):497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>.
10. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study". *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
11. Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MA, López-RuzMA. "Secuelas médicas de la COVID-19". *Med Clíin*. 2021;157(8):388-94. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.04.023>.
12. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. 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. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930886. <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;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.665300.
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;118:164-6. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.049.
15. Números da Covid-19 no Brasil. *Gazeta do Povo*. Acesso em 18 de maio de 2022. <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]. <https://www.fecam.org.br/#mm-associacoes>.
17. Governo do Estado de Santa Catarina. Conheça Santa Catarina. Geografia. [Acesso em: 20 ago. 2021]. <https://www.sc.gov.br/conhecasc/geografia>.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População Estimada. 2021. [acesso em: 04 ago. 2021]. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/panorama>.
19. Oliveira MF. Metodologia Científica: um manual para a realização de pesquisas em administração [Dissertação]. Catalão: Universidade Federal de Goiás; 2011.
20. Medronho RA. *Epidemiologia*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
21. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
22. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;12;9(5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497.
23. Schirinzì T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2021;268(4):1171-8. doi: 10.1007/s00415-020-10131-y.
24. Fernández-de-Las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ, Navarro-Pardo E, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. 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;11(2):413. doi: 10.3390/jcm11020413.
25. Song J, Deng YK, Wang H, Wang ZC, Liao B, Ma J, et al. Self-reported Taste and Smell disorders in patients with COVID-19: Distinct Features in China. *Curr Med Sci*. 2021;41(1):14-23. doi: 10.1007/s11596-021-2312-7.
26. Premraj Lavienraj, Kannapadi Nivedha, Briggs Jack, Seal Stella M. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci [Internet]*. 2022 Jan 29 [cited 2022 Apr 26];:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>. <https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-the-neurological-sciences>.
27. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behavior and Immunity [Internet]*. 2021 Dec 29 [cited 2022 Apr 26];1-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>. <https://www.sciencedirect.com/journal/brain-behavior-and-immunity>.
28. Fernandez FX, Flygare J, Grandner MA. Narcolepsy and COVID-19: sleeping on an opportunity? *J Clin Sleep Med*. 2020;16(8):1415. doi: 10.5664/jcsm.8520.
29. Chiu HF, Xiang YT, Dai J, Chan SS, Leung T, Yu X, et al. The prevalence of sleep problems and their socio-demographic and clinical correlates in young Chinese rural residents. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):789-94. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.050.
30. Decker MJ, Lin JM, Tabassum H, Reeves WC. Hypersomnolence and sleep-related complaints in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):435-43. doi: 10.1093/aje/kwn365.
31. Golden EC, Lipford MC. Narcolepsy: diagnosis and management. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(12):959-69. doi: 10.3949/ccjm.85a.17086.
32. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhoooria S, Sehgal I, Bhalla

- AS, et al. The Conundrum of 'Long-COVID-19': a narrative review. *Int J Gen Med*. 2021;14:2491-506. doi: 10.2147/IJGM.S316708.
33. Visvabharathy L, Hanson B, Orban Z, Lim PH, Palacio NM, Jain R, et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv [Preprint]*. 2021;29:2021.08.08.21261763. doi: 10.1101/2021.08.08.21261763.
34. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021;47(2):232-41. doi: 10.1002/biof.1726.
35. Garcia-Oscos F, Salgado H, Hall S, Thomas F, Farmer GE, Bermeo J, et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. *Biol Psychiatry*. 2012;71(7):574-82. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.11.018.
36. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa069. doi: 10.1093/braincomms/fcaa069.
37. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y.
38. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021;374:n1944.
39. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, et al. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia*. 2020;75(5):574-81.
40. Camargo-Martínez W, Lozada-Martínez I, Escobar-Collazos A, Navarro-Coronado A, Moscote-Salazar L, Pacheco-Hernández A, et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci*. 2021;88:219-25. doi: 10.1016/j.jocn.2021.04.001.
41. Klopstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(5):436-9. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
42. Divani AA, Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, Rubinos CA, et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):60. doi: 10.1007/s11910-020-01079-7. Erratum in: *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):66.
43. 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;28(1):28-35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006.
44. Zheng J, Wong LR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021;589(7843):603-607. doi: 10.1038/s41586-020-2943-z.
45. Nuño González A, Magaletsky K, Martín Carrillo P, Lozano Masdemont B, Mayor Ibarguren A, Feito Rodríguez M, et al. Are Oral Mucosal Changes a Sign of COVID-19? A Cross-Sectional Study at a Field Hospital. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(7):640-4. doi: 10.1016/j.ad.2021.02.007.
46. Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, Rexhepi I, D'Addazio G, Di Carlo P, et al. SARS-CoV-2 and Oral Manifestation: An Observational, Human Study. *J Clin Med*. 2020;9(10):3218. doi: 10.3390/jcm9103218.
47. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, Aschmann HE, Domenghini A, Fehr JS, et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254523. doi: 10.1371/journal.pone.0254523.
48. Daniel CR, Baroni MP, Ruaro JA, Fréz AR. (2020). Estamos olhando para os indivíduos pós-COVID como deveríamos? *Rev Pesqui Fisioter*. 2020;10(4):588-90. <https://doi.org/10.17267/2238-2704rpf.v10i4.3238>.
49. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):576-8. doi: 10.7326/M20-5661.
50. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
51. Figueiredo BQ, Dutra DS, Rosa FRPAC, Cunha IAMF, Marques JP, Lopes LFP, 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.
52. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026. PMID: 32784198.
53. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, Aschmann HE, Domenghini A, Fehr JS, et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254523. doi: 10.1371/journal.pone.0254523. PMID: 34252157; PMCID: PMC8274847.
54. Humphreys H, Kilby L, Kudiersky N, Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e047632. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047632.
55. Santhosh L, Block B, Kim SY, Raju S, Shah RJ, Thakur N, et al. Rapid Design and Implementation of Post-COVID-19 Clinics. *Chest*. 2021;160(2):671-7. doi: 10.1016/j.chest.2021.03.044.
56. Garcia MGPL. Estágio em fisioterapia neurológica: contexto de doentes com sequelas neurológicas resultantes da infecção por SARS-CoV-2 [dissertação]. Lisboa: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; 2022.

57. Lula-Barros DS, Damascena HL. Assistência farmacêutica na pandemia da Covid-19: uma pesquisa documental. Trabalho, Educação e Saúde. 2021;19:e00323155. <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00323>.
58. 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. Rev Eletron Comunicacao Inf Inovacao Saude. 2022;16(2). doi:<https://doi.org/10.29397/reciis.v16i2.3276>.
59. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(3):869-75. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007. Epub 2021 Apr 20. Erratum in: Diabetes Metab Syndr. 2022;16(5):102504.

Recebido: 30.09.2022

Aceito: 01.08.2023