

SÍNDROME PÓS-COVID-19: REPERCUSSÕES SEQUELARES POPULACIONAIS NO CONTEXTO DA PANDEMIA PELO SARS-COV-2 (COVID-19)

Resumo: A síndrome pós-COVID-19 é uma condição que é caracterizada pela permanência ou surgimento de sintomas que se desenvolveram após/durante a infecção pelo SARS-COV-2, e que permaneceram por mais de 12 semanas e que não são explicados por nenhum outro diagnóstico específico. O objetivo é identificar e descrever quais funções orgânicas e sistêmicas foram mais afetadas na síndrome pós-COVID durante a Pandemia de SARS-COV-2. Foi realizado levantamento bibliográfico do tipo revisão sistemática nas bases de dados BVSALUD e SCIELO e PUBMED utilizando os descritores "sequela" "COVID-19" "Síndrome". Foram incluídos estudos publicados a partir de 2020 e que abordavam sintomas que persistiram e/ou surgiram em pacientes que tiveram diagnóstico confirmado e se recuperaram. As sequelas mais observadas nesses pacientes são de origem inflamatória multissistêmica, dentre elas, respiratória, hematológica, cardiológica, dermatológica e neurológica. Nas sequelas neurológicas, os mais comumente observados, podemos citar a fadiga, mialgia, anosmia, cefaleia, distúrbios de memória e disfunção cognitiva. Descritores: Inflamação, Disfunção, Multissistêmica.

The Post-COVID-19 syndrome: population sequelae repercussions in the context of the SARS-COV-2 (COVID-19) pandemic

Abstract: Post-COVID-19 syndrome is a condition that is characterized by the persistence or onset of symptoms that developed after/during SARS-COV2 infection, and that persisted for more than 12 weeks and that are not explained by any other specific diagnosis. The objective is to identify and describe which organic and systemic functions were most affected in the post-covid syndrome during the SARS-COV-2 pandemic. A bibliographic survey of the systematic review type was carried out in the BVSALUD and SCIELO and PUBMED databases using the descriptors "sequel" "COVID-19" "Syndrome". Studies published from 2020 onwards and addressing symptoms that persisted and/or appeared in patients who had a confirmed diagnosis and recovered were included. The sequelae most observed in these patients are of multisystem inflammatory origin, including respiratory, hematological, cardiological, dermatological and neurological. Among the neurological sequelae, the most commonly observed are fatigue, myalgia, anosmia, headache, memory disorders and cognitive dysfunction.

Descriptors: Inflammation, Dysfunction, Multisystemic.

Síndrome post-COVID-19: repercusiones de las secuelas poblacionales en el contexto de la pandemia por SARS-COV-2 (COVID-19)

Resumen: El síndrome post-COVID-19 es una condición que se caracteriza por la persistencia o aparición de síntomas que se desarrollaron después/durante la infección por SARS-COV-2, y que persistieron por más de 12 semanas y que no se explican por ningún otro diagnóstico específico. El objetivo es identificar y describir qué funciones orgánicas y sistémicas se vieron más afectadas en el síndrome post-COVID durante la Pandemia SARS-COV-2. Se realizó un levantamiento bibliográfico del tipo revisión sistemática en las bases de datos BVSALUD y SCIELO y PUBMED utilizando los descriptores "secuela" "COVID-19" "Síndrome". Se incluyeron estudios publicados a partir de 2020 y que abordan síntomas que persistieron y/o aparecieron en pacientes que tenían un diagnóstico confirmado y se recuperaron. Las secuelas más observadas en estos pacientes son de origen inflamatorio multissistémico, incluyendo respiratorio, hematológico, cardiológico, dermatológico y neurológico. Entre las secuelas neurológicas, las más comúnmente observadas son fatiga, mialgias, anosmia, dolor de cabeza, trastornos de la memoria y disfunción cognitiva. Descritores: Inflamación, Disfunción, Multissistémico.

Marcos Maurício Reis Alves

Acadêmico de Medicina, Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: marcosmreis@yahoo.com.br

Márcio Antônio Gaspar Lara

Acadêmico de Medicina, Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: marcio.antonio2012@gmail.com

Wagner Barbosa Couto

Acadêmico de Medicina, Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: wagnerbarbosacouto@gmail.com

Leonardo Brandão Barreto

Mestre em Clínica Médica, UFMG, 2010. Especialista em Clínica Neurológica, Escola de Pós Graduação Médica, PUC-Rio, 2004. Neurologista pela SCMRJ, 2004. Formado em Medicina, FTESM/RJ, 2000. Professor Assistente (UFOP). Professor Assistente (FADIP) Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: brandaoleo75@icloud.com

Submissão: 31/08/2022
Aprovação: 12/11/2022
Publicação: 20/12/2022



Como citar este artigo:

Alves MMR, Lara MAG, Couto WB, Barreto LB. Síndrome pós-COVID-19: repercussões sequelares populacionais no contexto da pandemia pelo SARS-COV-2 (COVID-19). São Paulo: Rev Remecs. 2022; 7(13):21-28. DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2022.7.13.21-28>

Introdução

A OMS (Organização Mundial de Saúde) descreve pandemia como um evento global caracterizado por uma determinada doença que rapidamente se espalha por diversas partes de diversas regiões, no âmbito continental ou mundial, através de uma contaminação sustentada¹. A palavra Pandemia tomou conta do nosso cotidiano nos últimos tempos e transformou a vida de toda humanidade, nos privando de nossa própria existência. A origem da palavra vem do grego antigo, παν (pan) "tudo, todos" + δήμος, "demos, povo" um substantivo feminino que diferentemente da palavra endemia, a qual corresponde à um aumento do número de casos de uma determinada doença em uma região específica, gerará o aumento exponencial do número de casos em níveis globais tomando, muitas vezes, proporções trágicas².

As pandemias mais conhecidas no decorrer da história são as descritas na literatura ocidental, e uma das mais antigas aconteceu entre os anos de 430 a.C e 427 a.C conhecida como "praga de Atenas" ou "praga do Egito", que matou segundo relatos, dois terços da população de Atenas, tendo se dado durante a guerra dos Peloponeso (431 a 404 a.C), a qual, certamente, contribuiu para a disseminação da mesma. Nos dias atuais ainda não se conseguiu estabelecer qual teria sido seu agente desencadeador, sendo que existem várias hipóteses sobre qual doença teria causada essa pandemia, como peste bubônica, varíola e sarampo. Entretanto, um número razoável de historiadores acredita ter sido a febre tifoide^{3,4}.

Uma das primeiras pandemias que se tem notícia da era cristã é da "Peste de Antonina" que ocorreu no império romano e matou 25% dos infectados, dentre

eles o próprio imperador romano da época, Marco Aurélio, tendo como causa possível a varíola. Entre os anos de 250 a 271 d.C. houve a peste de Cipriano que teve seu início na Etiópia, se espelhando pelo Egito e a cidade de Alexandria, até chegar a Roma, tendo como agente causador o sarampo ou varíola, chegando a matar 5 mil por pessoas por dia, só na cidade de Alexandria. No século VI a "Praga de Justiniano" ou peste bubônica causada pela bactéria *Yersinia pestis* através do contato com pulga e ratos contaminados, matou mais de 50 milhões de pessoas, o que correspondia na época a mais da metade da população europeia e 26% da população mundial e sua disseminação tem relação com a expansão do império romano tendo durado mais dois séculos^{1,5}.

O século XIV foi marcado pelo ressurgimento da peste bubônica, sendo considerada das maiores pandemias de todos os tempos, denominada "Peste Negra" que pode ter dizimado mais de um terço de toda a população europeia da época e que tinha como quadro clínico de disseminação por todo o corpo de abscessos e pústulas que podia levar à morte ou a um quadro de grande sofrimento. Outra pandemia de peste bubônica ocorreu na China no século XIX (1855), se propagando para o Sudeste Asiático matando mais de 15 milhões de pessoas. O século XX (1918–1920) foi marcado pela pandemia da "Gripe Espanhola", causada pelo vírus influenza (H1N1), com mais de meio bilhão de pessoas infectadas, um quarto de toda população mundial da época, com a estimativas do número de mortos de até 50 milhões de pessoas⁶⁻⁸.

As pandemias no decorrer da história têm suas similaridades, cuja variáveis de transmissibilidade vão

se repetindo, tendo uma relação direta com a mobilidade, concentrações de pessoas, meio ambiente e o comportamento humano. No entanto mesmo com a evolução da ciência, ainda existem uma grande vulnerabilidade da população a esses acontecimentos. No início do século XXI (2009) no México surgiu uma variante de gripe Suína (H1N1) que se propagou pela Europa e Oceania com mais de 200 mil mortes em todo mundo. No mundo hoje existem doenças com um potencial pandêmico como a Zika, Dengue, Ebola e Chikungunya com alto índice de transmissão, que merecem atenção dos órgãos competentes⁷⁻⁹.

Em meados de novembro de 2019 na China, o primeiro caso de COVID-19 foi diagnosticado, porém acredita-se que desde outubro do mesmo ano, ele já circulava entre a população da cidade Wuhan, província de Hubei, sendo considerada pela OMS uma pandemia desde 11 de março de 2020, tendo como agente causador o novo coronavírus (Sars-Cov-2). O vírus pertence à ordem dos *Nidovirales* e da família dos *Coronaviridae* e da subfamília *Coronavirinae*, sendo composta pelos gêneros alfa e betacoronavirus. O SARS-CoV-2 é uma betacoronavirus, com RNA como material genético de sentido positivo não segmentado^{6,7}.

A COVID-19 pode afetar os indivíduos de maneiras diferentes, a grande maioria das pessoas infectadas vão apresentar um quadro leve e/ou moderados e não precisarão de hospitalização, entretanto esses pacientes hospitalizados podem desenvolver quadro de síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SARS), pneumonia grave, sepse, insuficiência respiratória, disfunção de múltiplos órgãos, com a necessidade de uso de

suporte de uso ventilatório com internações em unidades de terapia intensiva. De acordo com Ministério da Saúde 40% dos pacientes vão desenvolver sintomas leves, 40% moderados, 15% vão necessitar de algum tipo de suporte ventilatório e 5% a forma crítica da doença. Os sintomas mais comuns nas infecções são tosse, anosmia, parosmia, febre, fadiga, enquanto os menos comuns são dores de garganta, dores de cabeça, diarreia, dermatites e irritação da córnea. A COVID-19 pode se manifestar com relações neurológicas e mentais, que incluem agitação, delírio, depressão, distúrbios do sono, ansiedade, encefalopatias, acidente vascular cerebral, meningoencefalite com ou sem sintomas respiratórios associados¹⁰.

A COVID-19 provocou mais de 500 milhões de casos em todo mundo com mais de 6 milhões de mortes e ao longo pouco mais de 2 anos de evolução da doença¹¹. Além dos sintomas de fase aguda da doença, em alguns casos, pacientes poderão desenvolver quadros de cunho sequelar, denominados conjuntamente como síndrome pós-COVID-19, que cursa com problemas crônicos, podendo durar meses ou até mesmo não desaparecem¹². Nesse contexto, existe um interesse de expansão de conhecimentos, sobre suas causas e consequências pela comunidade científica com enfoque na comunidade médica e demais profissionais da saúde¹³.

As sequelas que estão sendo observadas em pacientes pós-covid-19 são de origem multissistêmica, dentre elas, respiratória, com persistência da dispneia aos esforços com ou sem hipoxemia associada e com a diminuição das capacidades pulmonares, bem semelhante à doenças

pulmonares conhecidas, com achados radiográficos que podem se manter por semanas e até meses. Disfunções hematológicas também podem surgir nesse período, entretanto ainda não se sabe a verdadeira extensão da reação hiperinflamatória e o estado de hipercoagulabilidade nesses pacientes. Ocorrência de eventos tromboembólicos foi relatada em alguns casos em pacientes após a alta, bem como o surgimento de sintomas cardiológicos relacionados, como dispneia e dor torácica, bem como o surgimento de arritmias. Distúrbios dermatológicos também foram observados, como alopecia, urticárias e reações cutâneas¹².

As alterações neurológicas podem surgir meses após a alta hospitalar. Dentre os mais comumente observados, podemos citar a fadiga, mialgia, anosmia, cefaleia, distúrbios de memória e disfunção cognitiva, sendo que uma grande parte desses pacientes tem chance aumentada de desenvolver quadros de depressão e/ou ansiedade, sendo assim a COVID-19 é uma doença aguda, grave e com uma possibilidade de cronificação que há necessidade de acompanhamento profissional por semanas, meses e quem sabe anos¹³.

Objetivo

Nesse sentido, o objetivo deste estudo é identificar na literatura quais funções orgânicas do ponto de vista sistêmico foram mais afetadas durante a Pandemia de SARS-COV-2 em pessoas que foram diagnosticadas com COVID19.

Material e Método

O levantamento bibliográfico no qual se baseia o presente trabalho foi efetuado entre agosto de 2021 e março de 2022, usando os descritores sequelas, COVID-19 e síndrome com busca nas bases de dados

da BVSALUD, SCIELLO e PUBMED Foram utilizados como critérios de inclusão adotados para a inclusão dos artigos aqueles que tenham sido publicados, a partir de 2020, sendo relacionados a persistência e/ou surgimentos de sinais e sintomas em pacientes que foram infectados e se recuperaram da COVID-19 de modo geral e com ênfase nos sintomas relacionados com comprometimento da saúde mental do paciente, sendo esses, artigos de revisão bibliográfica e estudos de casos na língua inglesa, espanhola e portuguesa e disponíveis online e com o texto completo.

A estratégia de investigação foi através de uso de descritores “COVID-19”; “Sequelas” e “Síndrome”. A relação entre os descritores que foi adotada ficaria entre (COVID-19 and Síndrome and Sequela), (COVID-19 and Sequela), (COVID-19 and Síndrome). O sinônimo para o descritor abordado (COVID-19 e SARS-Cov-2) foi considerado. Esse levantamento encontrou 21 aos quais 21 foram utilizados no trabalho.

Resultados e Discussão

O combate ao SARS-CoV-2 está muito além de enfrentar um vírus, que era desconhecido pela grande maioria da humanidade, desde o seu aparecimento na cidade de Wuhan, China em 2019⁷, e que desencadeia uma série quadros clínicos pouco conhecidos na literatura até então, demonstrando nossas limitações em lidar com certas condições, explicitando nossas incapacidades e imperfeições como seres humanos¹².

A síndrome pós-COVID-19 é uma condição que é caracterizada pela permanência ou surgimento de sintomas que se desenvolveram após ou durante a infecção pelo SARS-COV-2, e que permaneceram por

mais de 12 semanas e que não podem ser explicados por nenhum outro diagnóstico específico¹³. A literatura médica dispõe de poucos tópicos informativos sobre a síndrome pós-COVID, com relatos sobre esse tema as vezes controversos. Entretanto é importante descrever que a persistências ou surgimento de sintomas após infecção pela doença, seja ela sintomática ou assintomática, demonstra a necessidade de uma melhor compreensão de suas causas e consequências, sendo assim a necessidade de divisão dessas manifestações pós-agudas em 3 categorias. Sintomas que persistem mesmo após a fase aguda da doença, disfunção de algum órgão após uma leve recuperação inicial e surgimento de sintomas e sinais que aparecem após uma infecção leve ou assintomática¹⁴.

Existem evidências científicas significativas de desenvolvimento de sintomas e sequelas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 sejam eles sintomáticos ou assintomáticos, de natureza diversas, que incluem, dor, dispneia, fadiga muscular e mental, ansiedade, déficits cognitivos (alterações de memória), sintomas neurológicos (anosmia, vertigem, dores de cabeça), que podem alterar a qualidade de vida desses pacientes¹⁵. A possibilidade também de desenvolvimento de insuficiência cardíaca, problemas renais, fibrose pulmonar, quadros de depressão e estresse pós-traumático¹².

Para entender quais sequelas neurológicas o SARS-CoV-2 pode provocar nos pacientes, é importante entender a fisiopatologia e manifestações neurológicas causadas pelo COVID-19 e seus principais sintomas associados. Sabe-se que o SARS-CoV-2 é extremamente contagioso e que sua

transmissão se dá por gotículas eliminadas pelo aparelho respiratório e através do contato com mãos ou objetos contaminados^{10,16}. Os principais sintomas presentes são febre e os relacionados diretamente as vias aéreas superiores como a coriza e a dor de garganta, cefaleia e anosmia, que é um sinal quase que patognomônico para a doença, presente em 98% dos casos^{17,18}. Os sintomas respiratórios são os mais frequentes nessa infecção, entretanto sabe-se que a COVID-19 é uma doença multissistêmica, inclusive com o acometimento do sistema nervoso central. Existem estudos que demonstram a existência de um mecanismo de migração do vírus através do nervo olfatório, que pode explicar a perda de olfato e paladar¹⁸, bem como a altas taxas de pacientes com cefaleia¹⁹. O comprometimento do sistema nervoso central pelo SARS-CoV-2 pode se dar pelas sequelas neurológicas causado pelo vírus, porém ainda são necessários mais estudos que comprovem essa informação.

Na literatura científica foram relatadas várias sequelas de origem neurológica e psiquiátrica nesses pacientes, dentre elas, as mais comuns são distúrbios do sono, distúrbios cognitivos, anosmia, ageusia, depressão, disfunção erétil, dores de cabeça, aumento de chance de acidente vascular isquêmico, doença de Parkinson e síndrome de Guillain-Barré²⁰.

Um estudo que tinha como objetivo avaliar as possíveis implicações da síndrome pós COVID de natureza neurológica e psiquiátrica, apresentou taxas de incidência em 14 situações decorridas surgidas entre 1 a 180 dias após o início dos sintomas da doença, dentre elas: Síndrome de Guillain-Barré; parkinsonismo; distúrbios neuromusculares; distúrbios de nervos, raízes nervosas e plexos;

Deficiência Cognitiva Maior; distúrbios da junção mioneural; hemorragia intracraniana; encefalite; transtornos de humor, ansiedade e psicótico; insônia; transtornos por uso de substâncias e risco aumentando para acidente vascular isquêmico. Segundo esses autores, existe associação entre o aumento da incidência dessas sequelas e necessidade de internação e com aumento ainda maior, para aqueles que necessitaram de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). A justificativa para esse fato se dá em razão fisiopatologia da doença e como o vírus invade o Sistema Nervoso Central (SNC), bem como a resposta imune que ele desencadeia e seus efeitos neurais. No entanto, há pacientes que não necessitaram de internação e que acabam por desenvolver algum tipo de sequela²¹.

Em um estudo com mais de 236.379 pacientes diagnosticados com COVID-19, foi demonstrado a ocorrência das 14 complicações provocadas pela síndrome pós-COVID, que são citadas acima, sendo a mais prevalente, o risco de eventos cerebrovasculares, como a incidência de acidente vascular isquêmico aumentando para quase um em cada dez pacientes. Outra sequela que chama a atenção é o aumento dos casos de deficiência cognitiva maior (DCM), mesmo apresentando uma taxa de corte 2,66% em pacientes com mais de 65 anos que receberam seu primeiro diagnóstico em um prazo de 6 meses após terem contraído a infecção. Segundo esse mesmo estudo, a associação entre COVID-19 e Síndrome de Guillain-Barré ainda não está muito clara, e em relação as demais citadas, o presente estudo não demonstrou alterações significativas nesses pacientes pesquisados, sendo necessário considerar algumas variáveis como falha

no preenchimento do prontuário, questões sociais e econômicas²¹.

A persistência dos sintomas causados pelo SARS-CoV-2 após 6 meses do início dos sintomas, caracterizada como a síndrome pós-COVID-19, foi avaliada em um estudo (qual estudo) em que envolveu 599 indivíduos, sendo 320 mulheres com idade média de 53 anos de idade, sendo entrevistadas em média 187 dias após o início da doença. Foi detectada prevalência de 40,20%, considerando todas as sequelas e de todos os sistemas, com uma relação positiva envolvendo sexo feminino, necessidade de internação, o número de sintomas observados durante a internação e a necessidade de suporte em UTI. A existência de anticorpos IgG esteve substancialmente associado ao surgimento da Síndrome pós-COVID-19¹³.

Dentre as variadas manifestações relacionadas a síndrome pós-COVID-19 e suas consequências para o SNC, a condição de gravidade no momento da infecção, bem como aqueles que necessitaram de internação em UTI e/ou que desenvolveram encefalopatias pelo SARS-CoV-2, tiveram um efeito notório na associação com surgimento dessa síndrome. Os fatores de comorbidades cerebrovasculares anteriores e idade não demonstraram ser fatores predominantes nesses quadros²¹.

Conclusão

Os impactos causados pela Pandemia pelo SARS-CoV-2, no que diz respeito a síndrome pós-COVID-19, que afetam boa parte desses sobreviventes, são um desafio para o sistema de saúde mundial e comunidade científica, demonstrando a necessidade desses sistemas de saúde sejam capazes

tecnicamente de atender e cuidar das pessoas acometidas por essa síndrome. Apesar disso, porém, ainda não somos capazes de mensurar totalmente esses impactos, o que torna importante para essa faixa da população, o uso de terapias de reabilitação eficazes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida, além da necessidade de acompanhamento contínuo possibilitando a avaliação dessas sequelas a longo prazo. O grande desafio da ciência hoje é produzir estudos que contribuam para a compreensão dessa síndrome, suas consequências, causas, tratamento e fisiopatologia, bem como a observação e descrição dessa emergente patologia, possibilitando definir melhor seu diagnóstico, espectro e conduta mais assertiva em cada um dos casos assegurando uma melhor solução para esses pacientes.

De modo geral estudos já publicados demonstram que aproximadamente metade da população que foi infectada pelo SARS-CoV-2 pode desenvolver algum tipo de sequela, mesmo após meses ou até anos da infecção como as disfunções neuropsiquiátricas por exemplo. A comunidade médica precisa estar preparada com dados científicos, que embasem esses tratamentos, como o objetivo de orientar e atender essas pessoas, passando pela criação de protocolos farmacológicos e terapêuticos que visam amenizar e restaurar esses sintomas que tentem a surgir de forma persistente.

Referências

1. FIOCRUZ. O que é uma pandemia - Bio-Manguinhos/Fiocruz. Inovação em saúde. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). 2021. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1763-o-que-e-uma-pandemia>>. Acesso em 10 mai 2022.

2. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring, III JR. Epidemiologia Clínica. 3rd ed. Artmed. 2005.

3. Fernandes AC. As grandes pandemias da história da Europa e os seus impactos na nossa civilização: desafios da moderna saúde pública. Cad Ibero-Americanos Direito Sanitário. 2021; 10(2):19-30.

4. Sozinho C. As pandemias e endemias na história da humanidade: balanço histográfico. Rev Eletrônica KULONGESA - TES. Instituto Politécnico da Lunda Sul, Saurimo, Angola. 2021; 3(E-1):25-32.

5. Senhoras EM. Coronavírus e o papel das pandemias na história humana. Bol Conjunt. 2020; 1(1):29-32.

6. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavi. J Virol. 2012; 86(7):3995-4008.

7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727-733.

8. 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):576-578.

9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27(4):601-615.

10. Brasil. Sintomas. Ministério da Saúde - Governo Federal. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>>. Acesso em 10 mai 2022.

11. Brasil. Coronavírus Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em 10 mai 2022.

12. Geronimo AMM, Comassetto I, Andrade CRAG, Silva RRS da. Além do SARS-CoV-2, as implicações da Síndrome Pós COVID-19: o que estamos produzindo? Res Soc Dev. 2021; 10(15):e336101522738.

13. Peghin M, Palese A, Venturini M, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2021; 27(10):1507-1513.

14. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(12).
15. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Heal.* 2020; 25(3):278-280.
16. Brito WGF, Silva JPDO. Impactos neuropatológicos do COVID-19. *Brazilian J Heal Rev.* 2020; 3(3):4227-4235.
17. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-1720.
18. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10(8):944-950.
19. Rifino N, Censori B, Agazzi E, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol.* 2021; 268(7):2331-2338.
20. Rebêlo VCN, Lemos MPR, Silva EKR da, et al. Síndrome pós-COVID-19: estudo de caso. *Res Soc Dev.* 2022; 11(2):e43811225969.
21. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5):416-427.