



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ALISSA ELEN FORMIGA MOURA

**AVALIAÇÃO DOS TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM COVID
LONGO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E RELAÇÃO
TEMPORAL EM UMA COORTE DE PACIENTES AMBULATORIAL**

FORTALEZA

2023

ALISSA ELEN FORMIGA MOURA

AVALIAÇÃO DOS TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COVID LONGO:
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E RELAÇÃO TEMPORAL EM
UMA COORTE DE PACIENTES AMBULATORIAL

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.

Coorientador: Dr. Manoel Alves Sobreira Neto.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M884a Moura, Alissa Elen Formiga.
Avaliação dos transtornos do sono em pacientes com COVID longo : caracterização clínica, epidemiológica e relação temporal em uma coorte de pacientes ambulatorial / Alissa Elen Formiga Moura. – 2023.
84 f. : il.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profª. Dra. Pedro Braga Neto.
Coorientação: Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto.
1. COVID-19. 2. Transtornos do Sono-vigília. 3. Assistência Ambulatorial. I. Título.
CDD 615.1
-

ALISSA ELEN FORMIGA MOURA

AVALIAÇÃO DOS TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COVID LONGO:
CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E RELAÇÃO TEMPORAL EM
UMA COORTE DE PACIENTES AMBULATORIAL

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Neurologia.

Aprovado em __ / __ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Braga Neto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dr.^a Lívia Leite Goes Gitaí
Universidade de Federal de Alagoas (UNIFAL)

Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Fernanda Martins Maia Carvalho
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

À Deus.

À minha família.

Ao meu marido, Maurício Lage Cajazeira

Ramos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar resiliência para seguir sempre em frente.

Ao Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto, pela sua orientação e quero, de uma forma especial, agradecer pela acolhida, pela amizade, pelo estímulo contínuo ao aprendizado e por ser uma inspiração profissional e pessoal. Agradeço pela confiança, conselhos e paciência. O senhor é um exemplo de simplicidade, dedicação e competência.

Ao Prof. Dr. Pedro Braga Neto, pela oportunidade de tê-lo como orientador. Obrigada pela paciência em ensinar, por motivar o interesse na pesquisa, pela sua dedicação ao projeto e por fazer parte da minha formação profissional.

Aos professores Dr.^a Fernanda Maia Carvalho e ao Dr. Noberto Anísio Frota, pela referência profissional na Neurologia, pelo auxílio durante a minha formação e pelo incentivo profissional e amizade. O exemplo de vocês me motiva na caminhada em ser uma profissional melhor.

Aos meus companheiros de pesquisa que participaram da assistência ao ambulatório, na coleta de dados e de exames laboratoriais, e nas análises e revisões: Dr. José Wagner Leonel Tavares, Dr. Danilo Nunes e Dr. Paulo Ribeiro.

Aos pacientes agradeço a paciência ao fazer os testes, coletar os exames laboratoriais e sua doação de tempo.

Aos meus pais, que sempre me estimularam a ter os estudos como alicerce para o crescimento profissional.

Ao meu marido, agradeço pelo seu amor, por compreender minha dedicação ao projeto de pesquisa e ausência física, por ser um grande incentivador profissional.

RESUMO

Introdução: O COVID longo ou síndrome pós-COVID decorre da persistência dos sintomas ou desenvolvimento de sequelas além de 12 semanas após o início dos sintomas, consequência de médio e longo prazo da COVID-19. Tal condição pode acometer até 32% dos indivíduos infectados pela COVID-19, com sintomas de fadiga, dispneia, dor torácica, distúrbios cognitivos, insônia e transtornos psiquiátricos. **Objetivo:** caracterização dos distúrbios do sono em uma coorte de pacientes com COVID longo. **Metodologia:** Estudo clínico observacional, longitudinal, prospectivo, em pacientes com diagnóstico de COVID-19 que apresentaram sintomas relacionados ao sono após o início da doença. Os pacientes foram recrutados através de encaminhamento ambulatorial e chamada nas mídias sociais. Foi realizada avaliação inicial pela neurologia e médico do sono, com reavaliação um ano após. **Resultados:** Um total de 207 pacientes foram inicialmente avaliados. Após os critérios de inclusão, 189 pacientes participaram da amostra COVID longo, 48 (25,3%) apresentaram distúrbio do sono. A insônia foi relatada por 42 pacientes (22,2%) e a sonolência excessiva diurna (SED) por 6 pacientes (3,17%). Quatro pacientes com SE foram avaliados com polissonografia (PSG), actigrafia e Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS). Dois pacientes tiveram o diagnóstico de hipersonia central e um de narcolepsia. O uso de corticosteroides foi relacionado a queixas de sono (insônia e depressão), enquanto a depressão foi relacionada à sonolência excessiva. No seguimento após um ano, 39 pacientes realizaram novo atendimento, onde 9 (28,2%) persistiam com insônia e 2 (5,12%) persistiam com hipersonia de origem central (narcolepsia e hipersonia idiopática). Observa-se ainda uma maior persistência de sintomas cognitivos nos pacientes que persistiram com insônia. **Conclusão:** Queixas relacionadas ao sono, como insônia e sonolência excessiva, fazem parte da síndrome COVID longo, compondo parte do seu espectro clínico. Este estudo sugere, portanto, a necessidade de atenção dos profissionais de saúde às queixas de sono, ainda subestimadas, nos pacientes que persistem com sintomas após infecção aguda por COVID-19.

Palavras-chaves: COVID-19; Transtornos do sono-vigília; Assistência ambulatorial.

ABSTRACT

Introduction: Long-term COVID or post-COVID syndrome results from the persistence of symptoms or development of sequelae beyond 12 weeks after the onset of symptoms, a consequence of medium and long-term COVID-19. This condition can affect up to 32% of individuals infected with COVID-19, with symptoms of fatigue, dyspnea, chest pain, cognitive disorders, insomnia and psychiatric disorders. **Objective:** to characterize sleep disorders in a cohort of patients with long COVID. **Methodology:** this is an observational, longitudinal, prospective clinical study in patients diagnosed with COVID-19, who had symptoms related to sleep after the onset of the disease. **Results:** A total of 207 patients were initially evaluated, after the inclusion criteria, 189 patients participated in the long COVID sample, 48 (25.3%) had sleep disorder. Insomnia was reported by 42 patients (22.2%) and excessive sleepiness (SE) by 6 patients (3.17%). Four patients with SE were evaluated with polysomnography (PSG), actigraphy and multiple sleep latency testing (TMLS). Two patients were diagnosed with central hypersomnia and one with narcolepsy. The use of corticosteroids was related to sleep complaints (insomnia and depression), while depression was related to excessive sleepiness. After 1 year of initial evaluation, patients with sleep disorder were reassessed. A total of 39 patients underwent new care, where 9 (28.2%) persisted with insomnia and 2 (5.12%) persisted with hypersomnia of central origin. There is also a greater persistence of cognitive symptoms in patients who persisted with insomnia. **Conclusion:** Sleep-related complaints, such as insomnia and excessive sleepiness, are part of the long COVID syndrome, making up part of its clinical spectrum. This study suggests, therefore, the need for health professionals' attention to sleep complaints, still underestimated, in patients who persist with symptoms after acute COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19; Sleep-wake disorders; Ambulatory assistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Insônia Crônica - Classificação internacional dos transtornos do sono, 3ª edição, Critérios Diagnóstico.....	23
Figura 1 – Fluxograma de atendimento dos pacientes.....	30
Gráfico 1 – Correlação entre a persistência dos sintomas cognitivos e sono.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação internacional dos transtornos do sono, 3ª edição, Critérios Diagnóstico.....	21
Tabela 2 – Características clínicas e sociodemográficas de acordo com as queixas de sono.....	31
Tabela 3 – Dados clínicos, polissonográficos e TMLS dos quatro pacientes com sonolência excessiva após infecção por COVID-19.....	32
Tabela 4 – Dados clínicos dos pacientes que persistiram com Hipersonia Central após infecção por COVID-19.....	34
Tabela 5 – Dados clínicos dos pacientes reavaliados com insônia.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASM	Academia Americana de Medicina do Sono
ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ACE-R	<i>Addenbrooke Cognitive Examination - Revised</i>
ALMA	Muscular Alterna de Membros inferiores
ANOVA	Análise de variância
APOE4	Apolipoproteína E4
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COVID-19	Doença pelo Corona Vírus 2019
EEG	Electroencefalograma
H1N1	Influenza A
HFT	Tremor hipnagógico dos pés
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IAH	Índice de apneia e hipopneia
ICSD-3	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono - terceira edição
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NPDM	Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
NREM	Não Movimento Rápido dos Olhos
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PLMI	Índice de movimento periódico de membros
PSG	Polissonografia
REM	Movimento Rápido dos Olhos
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction (this is the test used to detect a specific RNA)</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2
SED	Sonolência excessiva diurna
SNC	Sistema Nervoso Central
SOREMP	Sono REM de início precoce
SPI	Síndrome das Pernas Inquietas

T4	Tiroxina
TCD4	Linfócitos timo dependente CD4
TCD8	Linfócitos timo dependente CD8
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMLS	Teste das Múltiplas Latências do Sono
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAL	Universidade de Federal de Alagoas
USB	Universal Serial Bus
WASO	Despertar após início do sono

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Pergunta de partida.....	18
1.2	Hipóteses.....	18
1.3	Objetivos.....	18
1.3.1	<i>Objetivo geral.....</i>	18
1.3.2	<i>Objetivos específicos.....</i>	18
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
2.1	Desenho e Local do Estudo.....	19
2.2	Critérios de Inclusão.....	19
2.3	Critérios de Exclusão.....	19
2.4	Procedimentos.....	20
2.4.1	<i>Avaliação Clínica.....</i>	20
2.4.2	<i>Avaliação Referente aos Transtornos do Sono.....</i>	20
2.4.3	<i>Análise de Subgrupo de Pacientes com Sonolência Excessiva (SE).....</i>	20
2.4.4	<i>Análise de Subgrupo de Insônia Crônica.....</i>	23
2.4.5	<i>Exames Complementares do Sono.....</i>	24
2.4.6	<i>Avaliação Cognitiva e Funcional.....</i>	25
2.4.7	<i>Avaliação Laboratorial.....</i>	26
2.4.8	<i>Avaliação por Neuroimagem.....</i>	27
2.5	Aspectos Éticos.....	27
2.6	Estatística.....	27
2.7	Conflito de Interesse.....	28
3	RESULTADOS.....	29
3.1	Análise clínica.....	29
3.2	Avaliação dos pacientes com sonolência excessiva.....	31
3.3	Reavaliação clínica.....	33
4	DISCUSSÃO.....	37
5	CONCLUSÃO.....	42
	REFERÊNCIAS.....	43
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA E COGNITIVA...	50
	APENDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO PADRONIZADA PARA DISTÚRBIOS	

DO SONO.....	55
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	67
ANEXO A - EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA (ACE-R)	71
ANEXO B - ITENS E CATEGORIAS DO PRMQ.....	77
ANEXO C - ESCALA FUNCIONAL DE PFEFFER.....	78
ANEXO D - ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA.....	80
ANEXO E - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK.....	81
ANEXO F - <i>CLINICAL DEMENTIA RATING</i>.....	82
ANEXO G - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH.....	83
ANEXO H - PUBLICAÇÃO REALIZADA APÓS O PRIMEIRO ANO DE AVALIAÇÃO.....	84

1 INTRODUÇÃO

A doença pelo novo coronavírus, Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que rapidamente se espalhou pelo mundo, apresenta quadro clínico que varia de infecção assintomática à doença fatal (CHEN *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020). Os primeiros casos foram descritos em meados de novembro de 2019. Um surto de pneumonia de causa desconhecida em Wuhan, província de Hubei, na China, começou a despertar a atenção das autoridades sanitárias chinesas. A COVID-19, nome dado à nova doença descrita, foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020, apresentando elevados índices de contaminação e mortalidade na China, Itália e Espanha, e posteriormente nos Estados Unidos e demais países da América (CHEN *et al.*, 2020).

Em 10 de março de 2023, já ultrapassa 6,71 milhões de mortes confirmadas e de 668 milhões de casos confirmados pela COVID-19, de acordo com dados do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas da Universidade Johns Hopkins (MARTÍN SÁNCHEZ, F. J. *et al.*, 2023; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2020).

No Ceará, foram confirmados 1.452.687 casos de COVID-19 até março de 2023. De março de 2020 a março de 2023 foram notificados 156.708 casos de SRAG e confirmados 28.173 óbitos por covid-19 no mesmo período no estado. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO DOENÇA PELO CORONAVÍRUS COVID-19, 2023)

Na maioria dos casos, a doença se manifesta de maneira similar a outras viroses respiratórias, apresentando sintomas gerais, pouco específicos como: coriza, febre, mialgia e cefaleia. Alguns casos, no entanto, evoluem com dispneia, chegando a apresentar insuficiência respiratória, falência de órgãos e sepse. Diversos mecanismos estão envolvidos nos casos mais graves, dentre eles, uma superativação do sistema imune por uma “tempestade de citocinas” (KABBANI; OLDS, 2020).

O vírus responsável, coronavírus 2 (SARS-CoV-2), entra nas células através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente em vários tipos de células, incluindo a mucosa oral e nasal, pulmões, coração, trato gastrointestinal, fígado, rins, baço, cérebro, células endoteliais arteriais e venosas (GOODMAN *et al.*, 1996). Uma vez internalizado, o vírus sofre replicação e maturação, provocando uma resposta inflamatória que envolve a ativação de citocinas e resposta imune em alguns pacientes (HOFFMANN *et al.*, 2020).

Em estudos realizados após epidemia em 2002, o SARS-CoV foi comprovadamente relacionado a manifestações neurológicas (LOMBARDO *et al.*, 2021; MCELVANEY *et al.*, 2020). Evidências atuais comprovam a presença de receptores ACE2 no tronco cerebral e todo o sistema nervoso central (SNC), corroborando que o SARS-CoV-2 também pode invadir tais locais, desencadeando assim sintomas neurológicos e distúrbios do sono (CHEN *et al.*, 2020).

Os mecanismos possíveis de acometimento neurológico são diversos, como a exacerbação da resposta imune ao SARS-CoV-2 no sistema respiratório causando neuroinflamação – aumentando citocinas, quimiocinas e tráfego de células imunes no cérebro, induzindo estados reativos da micróglia e outras células imunes no cérebro e nas barreiras cerebrais (MONJE; IWASAKI, 2022). O SARS-CoV-2 raramente pode infectar diretamente o sistema nervoso, bem como evocar uma resposta autoimune direta contra o sistema nervoso. A reativação de outros vírus latentes, poderia desencadear dano neuronal. Outros mecanismos propostos são a formação de microtrombos, hipóxia, hipotensão e disfunção de múltiplos sistemas favorecendo isquemia e neurodegeneração (MONJE; IWASAKI, 2022). É importante salientar que esses mecanismos de lesão do sistema nervoso não são mutuamente exclusivos, e uma combinação de mecanismos pode ocorrer em alguns indivíduos, com frequência e tempo variados.

Uma inflamação latente prolongada, junto com a capacidade reduzida de responder a novos antígenos e um acúmulo de células T de memória (marcas da imunossenescência no envelhecimento e lesão tecidual), poderia desempenhar um papel nos efeitos persistentes da COVID-19 (HERRERA JR. *et al.*, 2002). Outros mecanismos propostos incluem comprometimento do sistema glinfático, com congestão e acúmulo tóxico. Além disso, a invasão viral direta nos espaços extracelulares do epitélio olfatório, por difusão passiva e transporte axonal, poderia contribuir para o acometimento do SNC. (CÉSAR *et al.*, 2017).

Até o momento, os tratamentos para COVID-19 são principalmente o tratamento sintomático direcionado e terapia de suporte. Atualmente, uma das estratégias mais eficazes para mitigar a pandemia de COVID-19 é a vacinação global que pode criar uma barreira imunológica entre a população para atenuar a velocidade e o alcance da transmissão do SARS-CoV-2, dessa maneira, reduzindo o número de casos graves e morte (CHEN *et al.*, 2022).

Apesar dos esforços para controle da infecção aguda, o impacto da COVID-19, em médio e longo prazo, vem sendo estudado desde novembro de 2020. Podendo acometer até 32% dos indivíduos, decorre de sintomas como fadiga, dispneia, dor torácica, distúrbios cognitivos, cefaleia, anosmia, insônia e transtornos psiquiátricos (CHEN *et al.*, 2022) numa condição denominada COVID longo. A persistência de sintomas após fase aguda de doença foi

documentada em infecções por outros coronavírus, incluindo a epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) de 2003 e o surto de síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) de 2012 (KOCZULLA *et al.*, 2021).

O COVID longo decorre da persistência dos sintomas ou desenvolvimento de sequelas além de quatro semanas após o início dos sintomas agudos, persistindo por até dois meses e não é melhor explicado por outra condição. Este pode ser dividido em duas categorias: (1) COVID-19 sintomático subagudo ou contínuo, que inclui sintomas e anormalidades presentes de 4 a 12 semanas, além da COVID-19 fase aguda; e (2) síndrome crônica de COVID ou síndrome de COVID longo, que inclui sintomas e anormalidades persistentes ou presentes além de 12 semanas do início da COVID-19 aguda e não atribuíveis a diagnósticos alternativos (NALBANDIAN *et al.*, 2021).

Os pacientes relatam uma infinidade de sintomas que afetam diferentes sistemas pós-COVID: neurocognitivo (confusão cerebral, tontura, perda de atenção), autonômico (dor no peito, taquicardia, palpitações), gastrointestinal (diarreia, dor abdominal, vômitos), respiratório (fadiga geral, dispneia, tosse), músculo-esquelético (mialgias, artralgias), psicológicos (transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade, depressão), distúrbios do sono e outras manifestações (ageusia, anosmia, parosmia, erupções cutâneas, alopecia). Não se sabe ao certo qual fenótipo o paciente irá desenvolver, bem como os fatores implicados no COVID longo.

A maioria dos estudos sobre o sono durante a pandemia de COVID-19 nesta população com síndrome covid longo, aborda a insônia, os sintomas psicológicos e o impacto dos horários de sono-vigília interrompidos. A presença de insônia acomete cerca de 26 a 45% dos indivíduos estudados (LEE *et al.*, 2007; JACOBS *et al.*, 2020).

A Covidsomnia é um termo usado para descrever distúrbios do sono experimentados durante a pandemia de COVID-19. Eles variam de insônia a hipersonia, pesadelos e até o agravamento de distúrbios respiratórios do sono, como apneia obstrutiva (GUPTA; PANDI-PERUMAL, 2020). O impacto do sono foi observado em todo mundo, seja por efeito direto da infecção ou pela mudança no ciclo circadiano imposta pela nova rotina iniciada na quarentena e o efeito do isolamento social, ansiedade e depressão sobre os distúrbios do sono (MARELLI *et al.*, 2021; MORENO-PÉREZ *et al.*, 2021).

Como potenciais doenças neuroimunológicas, as hipersônias (narcolepsia, síndrome de Kleine-Levin (KLS) e a hipersonia idiopática (HI)) podem ser desencadeadas por fatores externos, como infecção das vias aéreas superiores, influenza H1N1 ou resposta neuroimunológica à vacinação (MIGNOT; BLACK, 2020; MONTPLAISIR *et al.* 2014). A

elevada prevalência dos receptores ACE2 no SNC, favorece um tropismo a ação do vírus SARS-Cov-2, o que poderia resultar em encefalite (seja por ação direta ou imunemediada do vírus), que resultaria em sonolência excessiva diurna (SED) devido a lesões no hipotálamo, lobos temporais, hipocampo e tronco cerebral (SA et al., 2021; MARQUES et al., 2022; MARCIC; MARCIC; MARCIC, 2021).

Diante da alta prevalência dos distúrbios do sono em fase aguda e COVID longo, torna-se fundamental uma pronta avaliação e uma melhor caracterização clínica e observação de desfecho após a infecção aguda.

1.1 Pergunta de Partida

“Como se deu a manifestação de insônia e hipersonia central na síndrome de COVID longo?”

1.2 Hipóteses

Os distúrbios do sono (insônia e hipersonia central), fazem parte de uma associação em pacientes com sintomas persistentes após COVID-19?

1.3 Objetivos

Este estudo terá os objetivos a seguir.

1.3.1 Objetivo Geral

Caracterização e avaliação da progressão dos sintomas do sono ao longo de 24 meses em pacientes acompanhados com síndrome de COVID longo.

1.3.2 Objetivos Específicos

- a) Entender como a Insônia e a Sonolência Excessiva Diurna se manifestaram na população avaliada.
- b) Verificar quais fatores estão relacionados à persistência dos sintomas relacionados ao sono;
- c) Detalhamento dos achados neurofisiológicos em pacientes com SED associada ao COVID longo.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico observacional, longitudinal e prospectivo.

2.1 Desenho e Local do Estudo

Foi criado um ambulatório para avaliação de pacientes com sintomas neurológicos após a COVID-19. O ambulatório estava localizado no Hospital Universitário Walter Cantídeo, setor ambulatorial.

Foram avaliados pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de COVID-19, quanto às queixas neurológicas e relacionadas ao sono.

O estudo avaliou pacientes com diagnóstico de COVID-19, confirmados por meio de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ou sorológico, com queixas neurológicas e relacionadas ao sono, iniciadas após a infecção pela COVID-19, advindos de captação ambulatorial por meio de encaminhamentos hospitalares ou divulgação em redes sociais como instagram institucional, facebook, whatsapp e site do próprio hospital, além das mídias de televisão e rádio locais. Foram determinadas as características demográficas, comorbidades pré-existentes, severidade da apresentação, exames laboratoriais e grau de incapacidade, correlacionando com manifestações do sono desenvolvidas após a fase aguda da doença. Os pacientes selecionados na primeira fase foram avaliados ao longo de 11 meses, entre os meses de outubro de 2020 e setembro de 2021. Os pacientes com distúrbios do sono foram reavaliados após 1 ano.

2.2 Critérios de Inclusão

- a) Pacientes com diagnóstico sorológico de COVID-19 confirmado, através de PCR de naso/orofaringe ou de métodos sorológicos;
- b) Pacientes com queixas neurológicas após a infecção pela COVID-19.
- c) Pacientes com queixas relacionadas ao sono após a infecção pela COVID-19.
- d) Pacientes maiores de 18 anos.

2.3 Critérios de Exclusão

- a) Pacientes sem diagnóstico PCR ou sorológico de COVID-19, mesmo na suspeita clínica;

- b) Pacientes com transtornos neurológicos ou do sono prévio que não apresentam novos sintomas.

2.4 Procedimentos

2.4.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica ambulatorial constou de anamnese dirigida para os sintomas neurológicos, transtornos de humor, queixas relacionadas ao sono, exame físico geral e exame neurológico realizado pelos pesquisadores, através de formulário padrão (Apêndice A). Os pacientes com queixas relacionados ao sono, foram encaminhados para uma segunda avaliação, desta vez realizada por especialista do sono e direcionada para caracterização dos transtornos do sono. A avaliação clínica junto aos exames complementares buscou encaixar o paciente em um diagnóstico dos distúrbios do sono.

Após um ano da avaliação, os pacientes com distúrbios do sono foram novamente recrutados através de uma entrevista telefônica, verificando a persistência dos sintomas e novas queixas relacionadas, sendo convidados a participar de uma nova avaliação médica presencial, incluindo aspectos clínicos, cognitivos e relacionados ao sono. Protocolo semelhante ao utilizado na avaliação inicial (neurológica e referente aos distúrbios do sono) foi replicado.

2.4.2 Avaliação Referente aos Transtornos do Sono

A avaliação do sono, envolveu a realização de uma anamnese ampla para os distúrbios do sono (Apêndice B), realizada por meio de um questionário estruturado, bem como realização de polissonografia (PSG), Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS), actigrafia, Escala de sonolência de Epworth (anexo G) e diário do sono, sendo realizados conforme necessidade de cada paciente. Os diagnósticos do sono foram feitos de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono - terceira edição (ICSD-3) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014).

2.4.3 Análise de Subgrupo de Pacientes com Sonolência Excessiva Diurna (SED)

A sonolência excessiva diurna é a característica principal dos distúrbios centrais da hipersonolência. A SED é definida como a incapacidade de permanecer acordado e alerta durante os principais episódios de vigília do dia, resultando em períodos de necessidade irreprimível de sono ou lapsos não intencionais de sonolência ou sono, com prejuízo funcional (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014). Embora breves períodos de

sonolência possam ser normais, é problemático quando interfere nas atividades diárias e na qualidade de vida, manifestando-se como períodos inapropriados de sonolência. Em pacientes com SED, a análise do sono incluiu PSG, TMLS e actigrafia. Os diagnósticos foram estabelecidos de acordo com a ICSD-3 (Tabela 1) (BERRY *et al.*, 2017; SATEIA, 2014).

Tabela 1 – Hipersonia central - Classificação internacional dos transtornos do sono, 3ª edição, Critérios Diagnóstico

Narcolepsia tipo 1 Critério A e B	Narcolepsia tipo 2 Todos os critérios A-E	Hipersonia Central Idiopática Todos os critérios A-F
A. Períodos diários de necessidade irreprimível de dormir ou lapsos de sono durante o dia, presentes por pelo menos 3 meses.	A. Períodos diários de necessidade irreprimível de dormir ou lapsos de sono durante o dia, presentes por pelo menos 3 meses.	A. Períodos diários de necessidade irreprimível de dormir ou lapsos de sono durante o dia, presentes por pelo menos 3 meses.
B. Apresentar critério 1 ou 2, ou ambos.	B. Latência média do sono ≤ 8 min e dois ou mais SOREMPs no TMLS. O REM dentro de 15 minutos após o início do sono na PSG noturna anterior pode substituir um dos SOREMPs.	B. Ocorre como consequência de uma condição médica.
1. Cataplexia e latência média do sono ≤ 8 min e dois ou mais SOREMPs no TMLS. O REM iniciado dentro de 15 minutos após o início do sono na PSG noturna anterior pode substituir um dos SOREMPs.	C. Sem cataplexia	C. A latência média é ≤ 8 min) e menos de dois SOREMPs no TMLS.
2. Baixa concentração de hipocretina-1 no LCR (< 110	D. A concentração de hipocretina-1 no LCR não foi	D. Apresenta 1 ou 2 ou ambos:

Narcolepsia tipo 1 Critério A e B	Narcolepsia tipo 2 Todos os critérios A-E	Hipersonia Central Idiopática Todos os critérios A-F
pg/mL ou menor de um terço dos valores de controle)	medida ou a concentração de hipocretina-1 no LCR é ≥ 110 pg/mL ou superior a um terço dos valores de controle. E. Os achados de hipersonolência e/ou TMLS não são melhor explicados por outras causas.	1. Latência média do sono ≤ 8 min no TMLS. 2. Tempo total de sono de 24 h ≥ 660 min em monitoramento polissonográfico de 24 h ou actigrafia de pulso (média de ≥ 7 d) E. A síndrome do sono insuficiente é descartada. F. Os achados de hipersonolência e/ou TMLS não são melhor explicados por outras causas ou medicações.

Fonte: *American Academy of Sleep Medicine* (2014).

Nota: LCR = líquido cefalorraquidiano; TMLS = teste das múltiplas latências do sono; REM = movimento rápido dos olhos; SOREMP = sono REM de início precoce; PSG = polissonografia.

2.4.4 Análise de subgrupo de insônia crônica

Insônia crônica foi definido como um distúrbio com os seguintes critérios diagnósticos apresentados na tabela 2.

Quadro 1 – Insônia Crônica - Classificação internacional dos transtornos do sono, 3ª edição, Critérios Diagnóstico

Insônia Crônica
A. Relatado pelo paciente, um ou mais dos seguintes:

-
1. Dificuldade em iniciar o sono.
 2. Dificuldade em manter o sono.
 3. Despertar antes do horário desejado.
 4. Dificuldade em ir para cama no horário programado.
 5. Dificuldade em dormir sem intervenção dos pais ou cuidadores.
- B. O paciente relata um dos seguintes sintomas diurnos relacionados a queixa de sono:
1. Fadiga.
 2. Déficit de atenção, concentração ou memória.
 3. Prejuízo do funcionamento social, familiar, ocupacional ou acadêmico.
 4. Alteração do humor/irritabilidade.
 5. Sonolência diurna.
 6. Alterações comportamentais.
 7. Perda da motivação.
 8. Propensão para acidentes e erros
 9. Preocupação ou insatisfação com o sono.
- C. Os sintomas noturnos e diurnos não podem ocorrer em vigência de circunstâncias ambientais e oportunidades inadequadas para o sono.
- D. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos correlatos ocorrem, ao menos três vezes por semana.
- E. O distúrbio do sono e os sintomas diurnos correlatos ocorrem por, ao menos, três meses.
- F. O quadro não é melhor explicado por outro transtorno do sono.

2.4.5 Exames Complementares do Sono

Os pacientes com SED foram submetidos a investigação complementar, com realização de PSG, TMLS e actigrafia.

A PSG foi realizada com um polígrafo digital (sistema computadorizado de sono; Neurosoft). Os dados foram coletados usando um eletroencefalograma (EEG) (de acordo com o International Sistema 10 20) (Fp1-M1, Fp2-M2, F3-M1, F4-M2, C3-M1, C4-M2, P3-M1, P4-M2, F7-M1, F8-M2, T3-M1, T4-M2, T5-M1, T6-M2, O1-M1, O2-M2, Fz-Cz, Cz-Pz), eletrooculograma bilateral (E1-M2, E2- M1), eletrocardiograma (derivação V2 modificada) e eletro de superfície miografia dos músculos mentais e submentais. Eletrodos de superfície foram colocados em ambos os músculos tibial anterior e extensores dos músculos dos dedos. Vídeo digital, sincronizado com os dados PSG, foi gravado com câmera infravermelha (Intelbras). A respiração foi monitorada como segue: o fluxo de ar foi medido por um transdutor de pressão nasal, sistema e sensor de fluxo de ar com termopar nasal e bucal. Os esforços abdominais de peito e abdominais foram medidos por indução respiratória com cintos de pletismografia. A SaO2 arterial foi medida por biometria de pulso. Os sons de ronco foram medidos usando um microfone. A posição corporal foi determinada por um sensor. Todos os parâmetros técnicos usados foram determinados em de acordo com a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) manual para a pontuação do sono e eventos associados: regras, terminologia e especificações técnicas (viral nos espaços extracelulares do epitélio olfatório por difusão passiva e transporte axonal (IBER; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2007; BERRY *et al.*, 2017).

O TMLS foi realizado no dia seguinte à PSG, com a realização de 5 cochilos, sob intervalos comandados, conforme protocolo e recomendação da AASM. (BERRY *et al.*, 2017) .(LINTTER *et al.*,2005)

O actígrafo foi utilizado no punho não dominante durante todo o dia, sendo retirado para banho, visando avaliar o padrão do ciclo sono-vigília destes indivíduos. Foram avaliados os 15 dias anteriores à PSG e TMLS. Os dados armazenados na pulseira foram transferidos automaticamente através de um cabo *Universal Serial Bus* (USB) para o aplicativo e foi feito o armazenamento dos dados. Neste software, a atividade de movimento é armazenada, durante o período de utilização, numa amostra de vários movimentos, em épocas de 1 minuto, através do acelerômetro. Os dados foram analisados pelos pesquisadores, onde foram verificados: o padrão do ritmo circadiano, o tempo total de sono, a latência para o início do sono e o número de despertares (GENNARO *et al.*, 2021).

2.4.6 Avaliação Cognitiva, Funcional e Psiquiátrica

Foram aplicadas baterias cognitivas, funcionais e de manifestações psiquiátricas validadas para a língua portuguesa.

Para a avaliação cognitiva, foram aplicadas as baterias Addenbrooke cognitive examination-revised (ACE-R), Miniexame do estado mental (MEEM) e fluência verbal semântica e fonêmica, todos presentes na ACE-R (ANEXO A). Além delas, foi aplicado a *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's* (PRMQ-10) para avaliar a memória retrospectivamente dos pacientes sem acesso a avaliações prévias (ANEXO B) (BENITES; GOMES, 2007).

A escala de Addenbrooke (versão revisada), validada para o Brasil, é um instrumento de fácil aplicação, com duração de 15-20 minutos, composto por 6 subdomínios – atenção, orientação, memória, fluência verbal, linguagem e habilidades visuo-espaciais (AMARAL-CARVALHO; CARAMELLI, 2012)

Já o miniexame de estado mental (MEEM) foi elaborado por Folstein, Folstein e Mchugh em 1975. Trata-se de um dos testes mais utilizados no mundo, permitindo o rastreamento de quadros demenciais. Avalia os seguintes domínios cognitivos: orientação, atenção, memória, linguagem e habilidade visual-espacial. Possui pontuação máxima de 30 pontos e duração média de aplicação de 10 minutos. O teste da fluência verbal é prático e rápido, sendo capaz de avaliar funções executivas e memória semântica. O teste é realizado através da geração de palavras em 1 minuto, por meio de categorias semânticas (animais, por exemplo) ou fonêmicas (palavras iniciadas com determinada letra) (NITRINI *et al.*, 2005).

A avaliação da autonomia para tarefas da vida diária foi feita através dos questionários de Katz e Pfeffer, aplicado para avaliação da funcionalidade do paciente prévia e posterior a infecção pelo COVID-19, para efeito de comparação na tentativa de atribuir o prejuízo da funcionalidade à infecção. Elaborada por Katz *et al.*, em 1963 (GOMES-OLIVEIRA *et al.*, 2012; LINO *et al.*, 2008).

A Escala de Independência em Atividades de Vida Diária avalia 6 atividades básicas: banho, se vestir, uso de banheiro, continência, transferência e alimentação, adaptada e validada em 2008 por Lino *et al.* (2008). Já a escala Elaborada por Pfeffer *et al.* (1982), em 1982, é composta por 10 itens (ANEXO C), evidenciando a funcionalidade por meio do grau de independência para realização das Atividades Instrumentais de Vida Diária. No Brasil, estudo de validação de 2014 demonstrou prejuízo funcional a partir de um escore de 3 (ALMEIDA; ALMEIDA, 1999).

Para a escala de desfecho funcional, foi utilizada a *Modified Rankin Scale* (mRS), que também foi aplicada de forma retrospectiva e posterior a infecção. A mRS é uma escala ordinária de 6 itens que vai do assintomático ao óbito, descrita por Rankin *et al* em 1957 e modificada em 1980 por Warlow *et al*, é a principal escala para desfecho funcional nos estudos de AVC, apresenta relação direta com os custos médicos, foi validada para o Brasil em 2009 por Cintura *et al*. A referida escala apresenta boa correlação com o Índice de Barthel, que avalia atividades de vida diáriaⁱ, também vem sendo utilizada nos estudos de sequelas neurológicas do COVID-19. A mRS apresenta ainda boa confiabilidade e pouca variabilidade entre observadores se aplicada na forma de entrevista estruturada (CINCURA *et al.*, 2009).

O uso de escalas de avaliação psiquiátricas nos quadros cognitivos é de extrema importância, uma vez que a depressão é diagnóstico diferencial de demência e CCL, além dos sintomas depressivos serem prevalentes nos quadros cognitivos. A escala de depressão geriátrica (GDS) foi aplicada para os indivíduos idosos com esse objetivo (ANEXO D), possui ponto de corte de 3, foi desenvolvida em 1982 por Yesavage *et al.* (1982) e validada no Brasil em 1999 por Almeida *et al.* (1999). O inventário de depressão de Beck (ANEXO E) foi aplicado aos indivíduos abaixo de 65 anos, possuindo ponto de corte de 10 (BRUCKI *et al.*, 1997).

Por último, a escala *Clinical Dementia Rating* (CDR) (ANEXO F) foi desenvolvida em 1982 como um instrumento para classificar pacientes com queixas cognitivas em normais, demência questionável, demência leve, moderada ou grave (respectivamente, CDR 0, CDR 0,5, CDR 1, CDR 2 e CDR 3) (AMARAL-CARVALHO; CARAMELLI, 2012).

O CDR avalia a repercussão dos déficits cognitivos no desempenho das atividades de vida diária. A pontuação é dada para cada uma das seis categorias avaliadas: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais, e a categoria memória possui um peso maior que as outras. Os indivíduos são comparados ao seu próprio desempenho no passado e foi validada no Brasil em 2005 aplicadas baterias cognitivas e funcionais validadas para a língua portuguesa.

Os dados das escalas de sono e cognitivas foram relacionados com dados demográficos, comorbidades, exames laboratoriais, PSG, actigrafia e TMLS, e manifestações neurológicas, a fim de encontrar correlação para o desfecho.

2.4.7 Avaliação Laboratorial

Foram realizados os exames de rotina laboratorial, tais como: hemograma, eletrólitos, função renal, função hepática, bilirrubinas, hormônios tireoidianos, lactato. Os

referidos exames não resultaram em custos extras para o hospital ou pacientes. Foram realizados somente no grupo com SED.

2.4.8 Avaliação por Neuroimagem

Foram coletadas informações de exames de ressonância magnética ou tomografia computadorizada, conforme a necessidade de cada paciente, sem custos extras para o hospital, obedecendo à necessidade da realização dos mesmos durante o seguimento do paciente.

2.5 Aspectos Éticos

Esse estudo é um recorte do projeto guarda-chuva intitulado: “Acometimento neurológico na COVID-19: caracterização clínica e epidemiológica” previamente aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local (sob o parecer de nº: 4.092.933).

Esse estudo está em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinki. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice C), o qual pôde ser realizado por via virtual (aplicativo telefônico do programa Redcap). O documento foi lido e dado a ciência e concordância pelo paciente, com registro, antes do início do protocolo, assegurando o respeito à liberdade do paciente de se recusar a participar ou de retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, havendo, além disso, garantia de sigilo que assegurasse sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

2.6 Estatística

Foram aplicados os testes de Kolmogorov-Smirnov para definir o tipo de distribuição das variáveis; para aquelas que tiverem uma distribuição normal, foram usados testes paramétricos, como o teste t de Student, ou a análise de variância (ANOVA). Variáveis que não apresentaram distribuição normal foram avaliadas com testes não paramétricos de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Na análise de correlação de variáveis numéricas, foram utilizados o coeficiente de Pearson para as variáveis que tinham distribuição normal, e o coeficiente de correlação de Spearman, para análise das variáveis numéricas que não apresentarem distribuição normal. Na análise das variáveis categóricas em dois ou mais grupos, foi aplicado o teste X^2 ou o teste exato de Fisher, conforme a frequência esperada nas células.

Para confecção e análise do banco de dados, foram utilizados os *softwares Microsoft Office Excel* e *IBM SPSS Statistics*.

2.7 Conflito de Interesse

Não houve conflitos de interesse envolvidos nesta pesquisa.

3 RESULTADOS

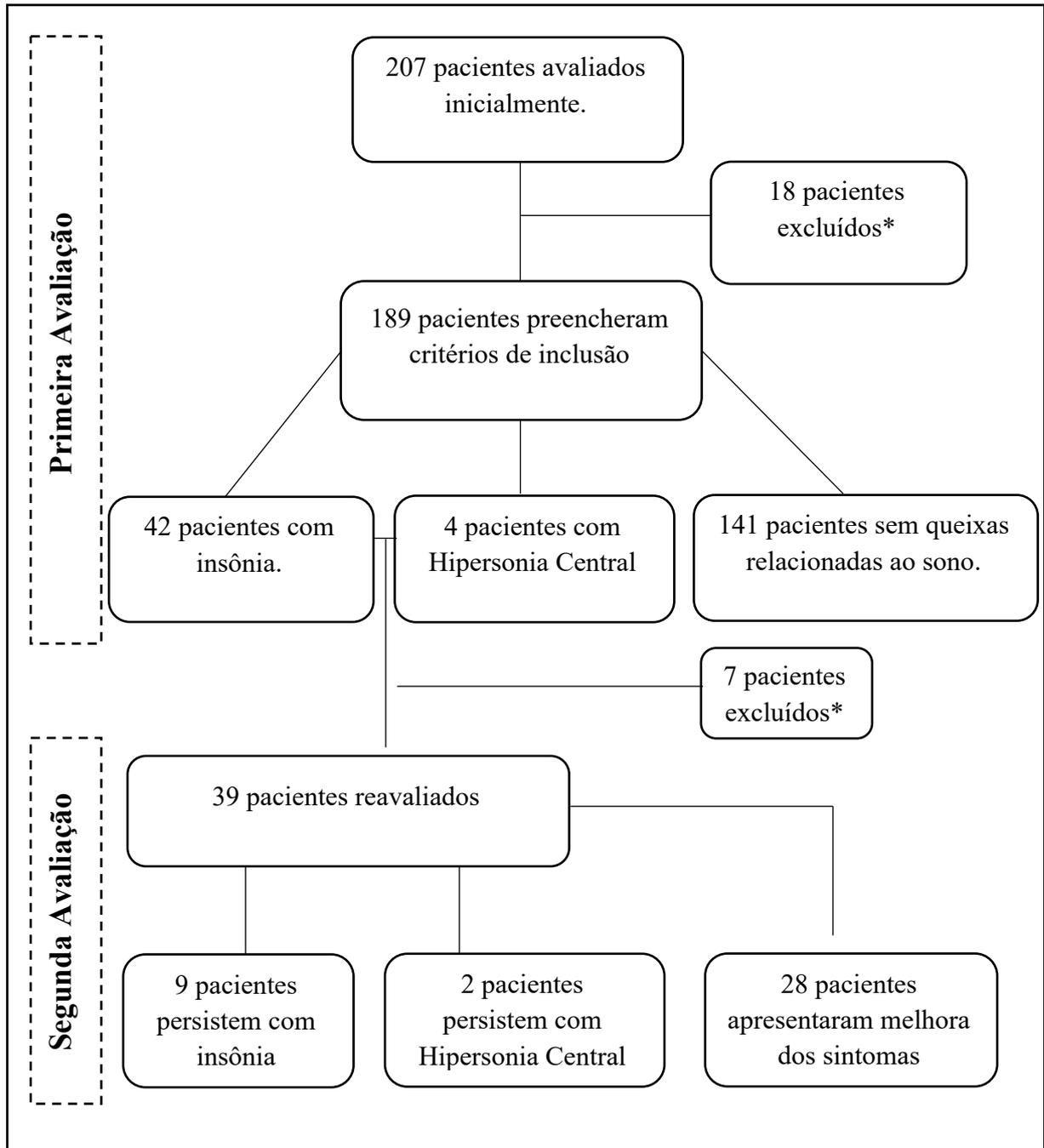
3.1 Análise Clínica

Foram avaliados inicialmente 207 pacientes com sintomas neurológicos após o COVID-19, sendo excluídos oito por não terem confirmação da infecção do COVID-19 por teste, oito por não apresentarem sintomas persistentes e dois por já apresentarem os sintomas de sono prévios à infecção por COVID-19.

Desse modo, foram incluídos 189 pacientes, dos quais 48 (25,3%), apresentaram queixas relacionadas ao sono. A insônia foi relatada por 42 pacientes (22,2%) e a sonolência excessiva diurna por 6 pacientes (3,17%). Destes seis pacientes com queixa de sonolência excessiva diurna, dois não aceitaram realizar exame de PSG e TMLS, com recusa em prosseguir investigação.

Os pacientes com distúrbio do sono foram reavaliados após 1 ano. Dos 46 pacientes convocados, 7 pacientes recusaram retornar para uma nova avaliação. Dessa forma, foram incluídos 39 pacientes, dos quais 9 pacientes persistiram com insônia (23,07%) e 2 pacientes persistiram com hipersonia central (5,12%), conforme Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de atendimento dos pacientes



Fonte: Elaborado pela autora com dados da pesquisa.

Nota: *Excluídos por ausência de teste confirmatório para COVID.

**Recusa em participar da reavaliação.

A avaliação clínica e demográfica inicial dos pacientes está resumida na Tabela 2.

Tabela 2 – Características clínicas e sociodemográficas de acordo com as queixas de sono

Variáveis	Sem distúrbio do sono (n=138)	Insônia (n=42)	Sonolência excessiva (n=6)	p
Idade, anos	44.9 (± 46)	49.7 (± 28)	41 (± 30)	0,018
Sexo masculino, n (%)	50 (39)	14 (33)	1 (13)	0,503
Etilismo, n (%)	14 (11)	9 (22)	4 (50)	0,068
Hospitalização por COVID, n (%)	35 (28)	13 (32)	2 (25)	0,856
Uso de corticoide, n (%)	12 (9)	17 (40)	5 (63)	<,001
Cefaleia, n (%)	37 (29)	15 (36)	4 (50)	0,413
Anosmia, n (%)	37 (29)	20 (48)	1 (13)	0,064
Depressão, n (%)	12 (9)	12 (29)	4 (50)	<,001
Ansiedade, n (%)	28 (22)	12 (29)	2 (25)	0,565
Avaliação Cognitiva				
Demência, n (%)	10 (7.8)	0	0	-
Declínio Cognitivo, n (%)	63 (48.8)	33 (78.6)	5 (83.3)	0,005

Fonte: Elaborada pela autora com dados da pesquisa.

3.2 Avaliação dos pacientes com sonolência excessiva

Dos pacientes com queixa de sonolência excessiva, três pacientes preenchem critérios clínicos para hipersonia central, uma paciente relatou sinais clínicos de sonolência excessiva diurna, onde apresentou melhora espontânea após 6 meses, sem intervenção medicamentosa, antes da realização da consulta no ambulatório do sono. Além das queixas de sono, pacientes referem fadiga e queixas cognitivas, como falta de atenção, confusão breve e anosmia de forma persistente. Três pacientes apresentaram tempo total de sono prolongado, evidenciado pelo actigrafia, diário de sono e TMLS (Tabela 3).

A investigação laboratorial descrita acima, foi normal.

Após realizado o diagnóstico, foi iniciado o tratamento com medicações promotoras de vigília, no caso um: modafenil em associação com metilfenidato, caso dois: modafenil isolada e caso três: Lisdexanfetamina, o caso quatro apresentou melhora espontânea dos sintomas. Todos os pacientes apresentaram melhora da sonolência em vigília do tratamento, com diminuição da Escala de sonolência de Epworth e melhora funcional.

Tabela 3 – Dados clínicos, polissonográficos e TMLS dos quatro pacientes com sonolência excessiva após infecção por COVID-19

Variáveis	Caso um	Caso dois	Caso três	Caso quatro
Sexo	F	M	F	F
Idade (anos)	35	42	32	55
Tempo após infecção pelo COVID-19 (meses)	18	18	13	18
Necessidade de hospitalização	N	N	N	N
Comprometimento Cognitivo	S	S	S	S
Tempo de início da SED (meses)	17	17	12	17
Escala de Sonolência de Epworth	22	18	21	4
Roncos	N	N	N	N
Fadiga	S	N	S	N
Sono restaurador	N	N	N	N
Cataplexia	N	N	N	N
Sintomas SPI	N	N	N	N
Tratamento iniciado	Modafinil 200mg/d + Metilfenidato 10mg/d	Modafenil 200mg/d	Lisdexanf etamina 35 mg/d	-
Melhora da SE	S	S	S	S
Dados Polissonográficos				
Tempo total de sono(min)	350	380	384	462
Eficiência do sono (%)	87,9	77	94,5	94
WASO (%)	60	44,5	59,3	20
Índice total de microdespertar (eventos/ h)	21,9	11,7	21,4	8,4
Microdespertares	128	97	153	81
Latência N1 / % do sono	0,2/13,7	66/0,8	5,9/0,8	0/6,4
Latência N2 / % do sono	17,7/68,3	88/35,3	7,4/49,2	2/57,5
Latência N3 / % do sono	38/5	102,5/36,7	20,9/25,3	27/53

Variáveis	Caso um	Caso dois	Caso três	Caso quatro
IAH total	7,7	4,9	16,4	8,7
PLMI total	0,8	0	0,1	0,1
Atonia no sono REM	S	S	S	S
Latência REM / % do sono	240/13	81/27,2	58/2,7	164/21
Dados TMLS				
SOREMPs	N	N	S	N
Latência média(min)	1,5	5,9	6	-

Fonte: Elaborada pela autora com dados da pesquisa.

Nota: SE = sonolência excessiva; SPI = síndrome das pernas inquietas; WASO = Despertar após início do sono; N1 = NREM 1; N2 = NREM 2; N3 = NREM 3; IAH = índice de apneia e hipopneia; PLMI = Índice de movimento periódico de membros; REM = movimento rápido dos olhos; SOREMP = Sono REM de início precoce; S = sim; N = não.

Todos os pacientes com sonolência excessiva, realizaram neuroimagem, onde somente 1 paciente apresentou atrofia de bulbo olfatório, sem outras alterações.

3.3 Reavaliação clínica

Na segunda fase das reavaliações dos 4 pacientes acompanhados com o diagnóstico de hipersonia central, 2 pacientes apresentaram persistência dos sintomas (50%). Após a avaliação clínica foi evidenciado que os pacientes avaliados exibiam bom controle dos sintomas em vigência do tratamento, com melhora da sonolência diurna. Persistiram ainda com queixas clínicas relacionadas à memória e atenção, porém sem prejuízo funcional nos testes cognitivos aplicados. Os pacientes avaliados apresentam sintomas depressivos e ansiosos, com controle satisfatório em uso de medicação. As demais características são descritas na Tabela 4 a seguir.

Tabela 4 – Dados clínicos dos pacientes que persistiram com Hipersonia Central após infecção por COVID-19

Variáveis	Caso um	Caso dois
Sexo	F	M
Idade (anos)	35	42
Tempo após infecção pelo COVID-19 (meses)	26	28
Necessidade de hospitalização	N	N
Comprometimento Cognitivo	S	S
Transtorno do humor	S	S
Tempo de início da HC (meses)	22	23
Etilismo	N	N
Tabagismo	N	N
Escala de Sonolência de Epworth atual	6	7
Roncos	N	N
Fadiga	N	N
Sono restaurador	N	N
Cataplexia	N	N
Sintomas SPI	N	N
Tratamento	Metilfenidato 20mg/d	Lisdexanfetamina 70mg/d

Fonte: Elaborada pela autora com dados da pesquisa.

Nota: SPI = síndrome das pernas inquietas. S: sim, N: não.

Os pacientes com insônia avaliados na segunda fase do estudo, apresentavam as seguintes características, descritas na Tabela 5.

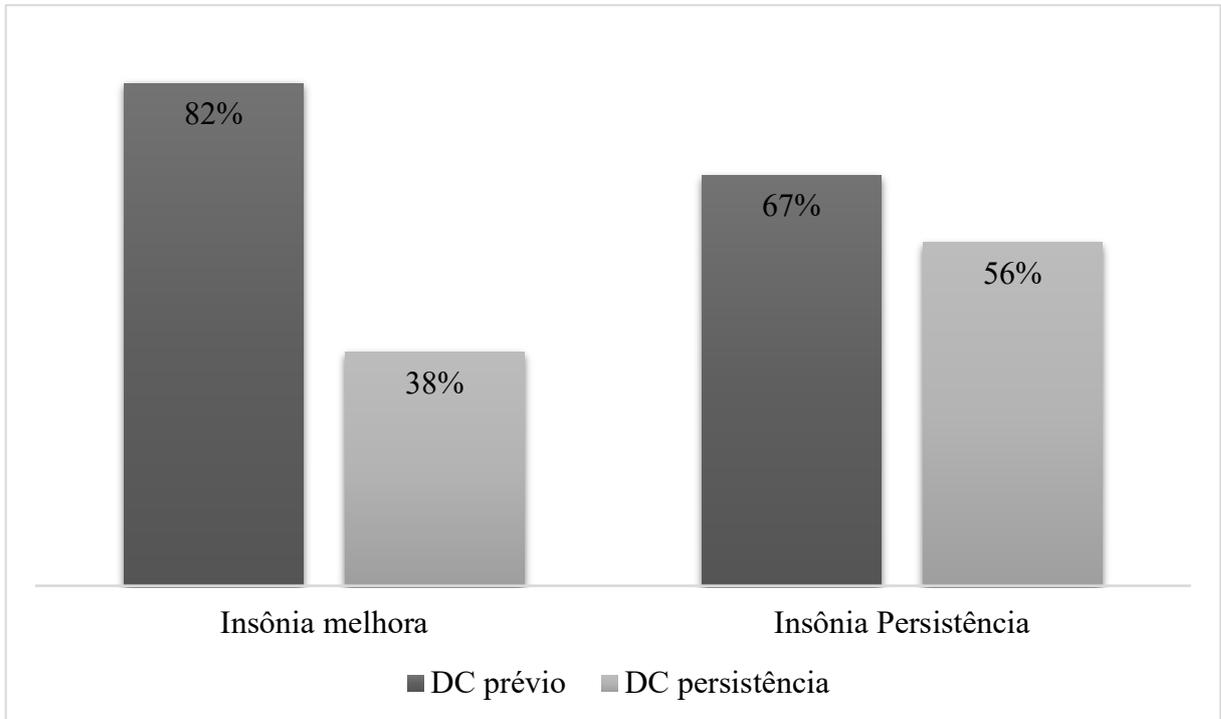
Tabela 5 – Dados clínicos dos pacientes reavaliados com insônia

Variáveis	Sem persistência da insônia (n=28)	Com persistência insônia (n=9)	<i>p</i>
Idade, anos	51 (± 11)	48 (± 12)	0,472
Sexo masculino, n (%)	7 (25%)	5 (56%)	0,262
Tempo entre a infecção COVID e última avaliação, n (%)	23,3 (±6)	24,7 (±5,7)	0,671
Etilismo, n (%)	8 (29%)	3 (33%)	0,744
Tabagismo, n (%)	3 (11%)	2 (22%)	0,577
Hospitalização por COVID, n (%)	7 (25%)	1 (9.1%)	0,649
Declínio cognitivo durante a primeira avaliação, n (%)	23 (82%)	6 (67%)	0,513
Persistência de declínio cognitivo na segunda avaliação, n (%)	11 (38,1%)	5 (56%)	0,001
Diagnóstico de demência, n (%)	0	0	-
Diagnóstico de depressão, n (%)	6 (21%)	3 (33%)	0,657
Diagnóstico de transtorno de ansiedade, n (%)	6 (21%)	56 (56%)	0,091
APOE -Genótipo			0.762
E2/E3	1(4,5)	0	-
E3/E3	13 (59%)	6 (75%)	-
E3/E4	8 (36%)	2(25%)	-

Fonte: Elaborada pela autora com dados da pesquisa.

Observou-se uma relação entre a persistência do declínio cognitivo com a persistência de insônia, conforme observado no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Associação entre a persistência dos sintomas cognitivos e sono



Fonte: Elaborado pela autora com dados da pesquisa.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou uma elevada presença de queixas de sono em uma coorte de pacientes com COVID-longo, em um grupo de pacientes, a queixa persistia após 23.6 (± 5.9) meses da infecção. Até onde sabemos, este é o estudo de coorte com maior duração, avaliando a frequência e acompanhando a evolução dos distúrbios do sono em adultos após infecção pelo COVID-19. Além disso, documentamos pela primeira vez, uma série de casos de hipersonia de origem central após a infecção pelo COVID-19, um deles preenchendo critérios clínicos e neurofisiológicos para narcolepsia, com boa resposta aos promotores de vigília.

Uma explicação para a elevada persistência de queixas de sono nos pacientes com COVID-19 poderia ser a disfunção persistente de núcleos do tronco cerebral (CASEZ *et al.*, 2021). Tal predileção pode ser explicada pela elevada presença no tronco cerebral de receptores da ACE2 e, possivelmente, neurofilina-1. Estes receptores são utilizados pelo SARS-CoV-2 para infectar células e promover os danos e disfunções celulares (SHIMIZU *et al.*, 2018) (FLEMING; GRATTAN; BOHMOVA, 2020). No tronco cerebral, estão núcleos celulares envolvidos com a regulação do ciclo sono-vigília que poderiam ser acometidos pelo processo patológico da COVID-19, como: substância cinzenta periaquedutal, núcleo dorsal da rafe, núcleo pedúnculo-pontino, núcleo tegumentar látero-dorsal, entre outros (FLEMING; GRATTAN; BOHMOVA, 2020; YOUNG; DAVISSON, 2015).

Semelhante a outros estudos que verificaram sintomas do COVID-longo, a insônia foi o sintoma do sono mais associado em pacientes com COVID longo (CHESHMEHZANGI *et al.*, 2022; JAHRAMI *et al.*, 2021; MUCCIOLI *et al.*, 2020). O efeito do isolamento social, estresse e ansiedade, resposta inflamatória persistente, bem como utilização de corticosteróides, durante a fase aguda, com seu já conhecido efeito no sono, podem justificar a elevada prevalência em nossa amostra inicial. A combinação desses fatores, levam a desfazer rotinas e mudanças no ritmo circadiano habitual em meio à pandemia, afetando alguns processos reguladores do sono, como o impulso homeostático, o ritmo circadiano e o sistema de despertar. (JAHRAMI *et al.*, 2021; MORIN *et al.*, 2022). É possível que as mudanças relatadas da fase aguda da infecção tenham sido fatores precipitantes e que hábitos disfuncionais, como permanecer muito tempo na cama ou fazer uso de estimulantes, como a cafeína, para melhora da cognição, possam contribuir para persistência do quadro, cuja etiologia deve ser multifatorial (JAHRAMI *et al.*, 2021; MORIN *et al.*, 2022).

Termos como ‘Coronasonia’ ou ‘Covidsomnia’, foram relatados em todo o mundo, tamanha a prevalência desse sintoma em algumas amostras. Mulheres, grupos mais jovens, e

residentes urbanos são identificados como mais vulneráveis à ‘coronasonia’, em concordância com o que foi evidenciado em nossa casuística (KOCEVSKA *et al.*, 2020; MANDELKORN *et al.*, 2021; RICHTER; KELLNER, 2021).

A anosmia foi um sintoma prevalente em pacientes com COVID-longo. Em nossa amostra, além da alta prevalência neste grupo, observamos forte associação no grupo de pacientes com insônia na primeira fase. Um mecanismo possível para essa associação seria a invasão do epitélio e nervo olfatório pelo vírus SARS-CoV-2, com disseminação para o córtex piriforme e periamigdalóide, tendo como aferência principal, a estria terminal, que termina no hipotálamo (DESFORGES *et al.*, 2014). O que poderia justificar um dos mecanismos relacionados ao acometimento hipotalâmico e os transtornos desencadeados, uma das nossas pacientes com sonolência excessiva diurna apresentou em exame de ressonância magnética do crânio, atrofia de bulbo olfatório, reforçando a possibilidade de mecanismo comum, para os distúrbios relatados.

Não foi evidenciado em nossa amostra associação entre os pacientes que persistiram com distúrbios do sono e transtornos psiquiátricos avaliados, como depressão e ansiedade. O número de participantes reduzido pode ter prejudicado essa avaliação.

Evidenciamos maior persistência de queixas cognitivas, no grupo de pacientes que persistiu com insônia. É possível que o dano ao SNC seja duradouro, com um quadro cognitivo caracterizado por comprometimento na atenção, concentração, memória de trabalho, velocidade de processamento, as alterações sutis podem passar despercebidas em avaliações de rastreio cognitivo habituais. Disfunção cerebrovascular, hipóxia, injúria endotelial e neuroinflamação e presença de Apolipoproteína E4 (APOE ϵ 4), podem justificar a persistência e coexistência desses sintomas (MUCCIOLI *et al.*, 2020; NORDVIG *et al.*, 2021). A presença da Apolipoproteína E2/E3 e E4 não mostrou diferença entre os pacientes que persistiram com insônia.

Mesmo em pacientes com quadros sistêmicos leves, pudemos observar queixas cognitivas. A neuroinflamação, pode causar desregulação das células gliais e neuronais e, em última análise, disfunção do circuito neural que afeta negativamente as funções cognitivas e neuropsiquiátricas, além dos efeitos da desregulação celular neuronal mediada pelo sistema imune (MONJE; IWASAKI, 2022). Essas mudanças levaram à ativação da microglia nas regiões de substância branca subcortical e hipocampal. (FERNÁNDEZ-CASTAÑEDA, A. *et al.*).

As micróglia são células macrófagas residentes no sistema nervoso central. Embora contribuam para a homeostase do sistema nervoso central e para o refinamento das

redes neuronais, removendo espinhas dendríticas e sinapses durante o desenvolvimento dos neurônios, a microglia pode fazer a transição para um estado neurotóxico ativado. Na substância branca subcortical, a ativação microglial foi associada à perda de oligodendrócitos precursores e maduros; consistente com essa perda, também houve perda de mielina e axônios mielinizados por pelo menos 7 semanas após o início da infecção. (FERNÁNDEZ-CASTAÑEDA, A. *et al.*). A perda de axônios mielinizados prejudica a estrutura e a função das redes neuronais. No hipocampo, a ativação da microglia foi associada à neurogênese inibida, o que poderia explicar a formação de memória prejudicada em pacientes. (FERNÁNDEZ-CASTAÑEDA, A. *et al.*). Entender o mecanismo envolvido nessa nova condição permite avaliar um mecanismo comum para os danos no COVID-longo, bem como possibilidades terapêuticas dirigidas.

A associação de distúrbios do sono e cognição vem sendo descrita com frequência na literatura. Sugere-se que o sono desempenha um papel crítico na manutenção da saúde cognitiva e que essa relação aconteça de forma bidirecional. Estudos em animais indicam que a restrição prolongada ou interrupção do sono tem efeitos cumulativos no cérebro, por exemplo, levando à redução da proliferação de células do hipocampo e mudanças generalizadas na microestrutura da substância branca. Enquanto isso, em humanos, estudos experimentais mostraram que a privação do sono está associada a um desempenho significativamente reduzido em testes de atenção, trabalho e memória de curto prazo (LIM; DINGES, 2010).

Outras associações foram documentadas, como entre sonolência excessiva diurna e depressão. A frequência de sintomas depressivos, em pacientes pós COVID, foi documentada em cerca de 22%, em estudo de Gennaro *et al.* (2021). Esta elevada frequência pode ser explicada por diversos fatores como: isolamento provocado pela doença, incertezas decorrentes da evolução individual do COVID-19, resposta imune e inflamatória exacerbada e disfunções provocadas pelos sintomas do COVID, bem como mudanças no trabalho e situação financeira. A relação entre sonolência excessiva diurna e depressão é possivelmente bidirecional com a SED levando a dificuldades no dia a dia e por conseguinte, sintomas depressivos e o transtorno depressivo, cursando particularmente nos casos atípicos, com a queixa de má qualidade de sono e SE (GENNARO *et al.*, 2021; MUCCIOLI *et al.*, 2020).

Evidenciamos maior prevalência de etilismo nos pacientes com sonolência excessiva diurna na avaliação inicial, embora a quantificação e frequência do consumo não tenham sido realizada. O álcool, tem efeito sedativo inicial, diminuindo a latência para início do sono, com posterior fragmentação do sono. O consumo crônico, além das alterações descritas, leva a uma diminuição do sono de ondas lentas, modificação da homeostase e no

ritmo circadiano. Pacientes podem referir, baixa qualidade de sono, com maior sonolência diurna (REICHARD *et al.*, 2020).

Em nossa casuística, descrevemos três pacientes comprovadamente com hipersonia de origem central após infecção pela COVID-19, sendo que um deles preencheu critério para narcolepsia. Até onde temos conhecimento não há relato semelhante na literatura. Destaca-se que os pacientes descritos são indivíduos jovens que não apresentavam sintomas previamente à infecção pelo COVID, sugerindo fortemente uma associação com a doença. Após 24 meses da infecção, dois pacientes persistem com sintomas e tratamento medicamentoso, o que pode mostrar um dano hipotalâmico persistente. Semelhante a outros vírus neurotrópicos, o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) pode ter sido o culpado por instigar a recaída da Síndrome de Klein Levin, em um paciente jovem, sem outros fatores precipitantes (NASRULLAH *et al.*, 2021).

Em 2009, na pandemia de influenza H1N1, um surto de casos de narcolepsia foi relatado na China, seguido por novo surto na Europa. A vacinação em larga escala contra o H1N1, naquele ano, também foi associada a um risco aumentado de desenvolver narcolepsia em crianças e adultos jovens nos países Nórdicos, a vacina, Pandemrix (GlaxoSmithKline, Dresden, Alemanha), uma vacina com adjuvante AS03 usada na Europa, estava particularmente envolvida e não outros (MIGNOT; BLACK, 2020). Nesse contexto, surgiu a hipótese, que a narcolepsia seria o resultado de uma resposta inicial das células TCD4+ que tem como alvo as sequências proteicas do vírus da gripe H1N1, confundidas com fragmentos de hipocretina, levando a dano hipotalâmico e início dos sintomas (MIGNOT; BLACK, 2020; MONTPLAISIR *et al.*, 2014).

A relação entre COVID e hipersonias poderia ocorrer por acometimento direto do SNC, visto que vírus e bactérias podem romper a barreira hematoencefálica e atingir o SNC. Podemos ainda justificar a relação entre as entidades, pela tempestade inflamatória e neuroinflamação desencadeada pela COVID-19, provocando quebra da barreira hematoencefálica, infiltração hipotalâmica de células TCD4+ e TCD8+ e, conseqüente, dano neuronal direto. (AIELLO, A. *et al.*). Além disso, um possível mimetismo molecular entre o vírus e as células hipocretinérgicas hipotalâmicos poderia também ocorrer direcionando a resposta inflamatória às células hipocretinérgicas (TRAN *et al.*, 2021).

Semelhante ao que ocorreu na pandemia do vírus H1N1, foi sugerido que a vacina COVID-19 poderia desencadear uma hipersonia secundária com uma resposta autoimune após a vacinação, possivelmente desempenhando um papel na patogênese da doença (TRAN *et al.*, 2021). Alguns estudos mostraram que a sonolência diurna foi relatada por até 50% dos

participantes, após receber a vacinação, com melhora espontânea dos sintomas (SUPANGAT *et al.*, 2021). No entanto, até onde sabemos, ainda não há achados imunológicos que suportem essa associação.

A resposta terapêutica foi efetiva em todos os pacientes com SED, com melhora dos sintomas após utilização de drogas promotoras de vigília, como modafinil, metilfenidato e lisadexfetamina, denotando um perfil semelhante a outros pacientes com hipersonias de origem central. Por outro lado, a evolução observada em dois pacientes mostrou sintomas autolimitados com melhora dos sintomas após 15 e 6 meses, embora necessite de mais estudo na área, a evolução observada sugere, que alguns pacientes, possam apresentar uma disfunção transitória, com posterior recomposição dos neurotransmissores envolvidos na manutenção de vigília.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, como: um viés de seleção inicial, levando os pacientes com maior quantidade de queixas após a infecção a procurarem o ambulatório, a perda de seguimento, com recusa de alguns pacientes em participar da segunda fase de avaliação, a impossibilidade de realizar PSG e TMLS, na maior parte dos pacientes, em virtude de limitações financeiras, a amostra reduzida de pacientes com SE, a indisponibilidade de dosar a hipocretina no líquido e, por fim, a não concordância de todos os pacientes com SE na realização de investigação complementar.

5 CONCLUSÃO

Os dados coletados mostraram que os distúrbios do sono como insônia e as hipersonias de origem central, parecem fazer parte da síndrome clínica pós aguda (COVID longo), compondo parte do seu espectro clínico.

Não observamos relação entre a persistência dos sintomas relacionados ao sono e depressão e ansiedade, durante nosso segmento.

Foi observada uma maior associação de persistência de queixas cognitivas e persistência de distúrbios do sono. A presença da Apolipoproteína E2/E3 e E4 não mostrou diferença entre os pacientes que persistiram com queixas cognitivas.

É importante ainda, a realização de estudos posteriores para melhor elucidação da patogênese e da evolução dos distúrbios do sono no COVID-longo, sendo o seu entendimento essencial para estabelecer as consequências a longo prazo da doença, bem como tratamento a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- AIELLO, A. *et al.* Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. **Front. Immunol.**, [s.l.], v. 10, p. 2247, set. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773825/pdf/fimmu-10-02247.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Reliability of the Brazilian version of the Geriatric Depression Scale (GDS) short form. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 57, n. 2-B, p. 421-426, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/Bdpjn6hWZz45CbmLQTt95pw/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- AMARAL-CARVALHO, V.; CARAMELLI, P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. **Cogn Behav Neurol.**, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 72–76, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22596112/>. Acesso em: 17 abr. 2023.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International classification of sleep disorders - third edition (ICSD-3). **AASM Resour Libr.**, [s.l.], v. 281, n. 9, p. 287-292, 2014.
- BENITES, D.; GOMES, W. B. The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire's (PRMQ) translation, adaptation and preliminary validation. **Psico-USF.**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 45–54, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusf/a/tbNppSYJhmrTn5pKBWGcT3w/abstract/?lang=en>. Acesso em: 17 abr. 2023.
- BERRY, R. B. *et al.* AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). **J. Clin. Sleep Med.**, [s.l.], v. 13, n. 5, p. 665-666, maio 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406946/pdf/jcsm.13.5.665.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- Boletim Epidemiológico Doença pelo Coronavírus COVID-19, Ano 2023, v.2,p.1 a 24. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. Disponível em :<https://www.saude.ce.gov.br>
- BRUCKI, S.M. D. *et al.* Normative data: category verbal fluency. **Arq Neuropsiquiatr.**, [s.l.], v. 55, n. 1, p. 56–61, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9332561/>. Acesso em: 17 abr. 2023.
- BRUCKI, S. M. D. *et al.* Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 61, n. 3b, p. 777-781, set. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/YgRksxZVZ4b9j3gS4gw97NN/>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- CARVALHO-SCHNEIDER, C. *et al.* Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. **Clin. Microbiol. Infect.**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 258-263, fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534895/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.
- CASEZ, O., *et al.* Teaching NeuroImages: SARS-CoV-2-Related encephalitis: MRI pattern of

olfactory tract involvement. **Neurology**, [s.l.], v. 96, e645–e646. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154083/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

CÉSAR, K. G. *et al.* Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. **Int. Psychogeriatr.**, [s.l.], v. 29, n. 8, p. 1345-1353, ago. 2017.

CHEN, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, [s.l.], v. 368, 2020.

CHEN, Y. *et al.* New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. **Immunology**, [s.l.], v. 165, n. 4, p. 386-401, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/imm.13443>. Acesso em: 17 mar. 2023.

CHESHMEHZANGI, A., *et al.* How does the COVID-19 fuel insomnia? **Brain Behav Immun Health.**, v. 21, p. 100426, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156064/#:~:text=There%20are%20also%20economic%20hardships,rhythm%2C%20and%20the%20arousal%20system>. Acesso em: 17 abr. 2023.

CINCURA, C., *et al.* Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. **Cerebrovasc Dis.**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 119–122, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19039215/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

DESFORGES, M. *et al.* Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. **Virus Res.**, [s.l.], v. 194, p. 145-158, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114389/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

FERNÁNDEZ-CASTAÑEDA, A. *et al.* Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. **Cell**, [s.l.], v. 185, p. 2452-2468, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9189143/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

FLEMING, R.; GRATTAN, R.; BOHMOVA, K. Case of COVID-19 in a 5-week-old baby. **BMJ Case Rep.**, [s.l.], v. 13, 2020. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/content/13/9/e236330>. Acesso em: 17 abr. 2023.

GENNARO, M. M. *et al.* Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. **Brain Behav. Immun.**, [s.l.], v. 94, p. 138-147, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7903920/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Braz. J. Psychiatry**, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 389-394, dez. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/LsNs3GSfW7cnqXG5QjkBLzf/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

GOODMAN, R. B., *et al.* Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute

respiratory distress syndrome. **Am J Respir Crit Care Med.**, [s.l.], v. 154, p. 602–611, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8810593/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

GUPTA, R.; PANDI-PERUMAL, S. R. COVID-Somnia: How the pandemic affects sleep/wake regulation and how to deal with it? **Sleep Vigil.**, [s.l.], v. 4, n. 2, p. 51–3, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711056/#:~:text=Sleep%20disturbances%20during%20pandemic%20have,survey%20in%20India%20%5B3%5D>. Acesso em: 17 abr. 2023.

HERRERA JR., E. *et al.* Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis. Assoc. Disord.**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 103-108, abr./jun. 2002.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [s.l.], v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

IBER, C.; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.** Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

JACOBS, L. G. *et al.* Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. **PloS One**, [s.l.], v. 15, n. 12, 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0243882&type=printable>. Acesso em: 17 mar. 2023.

JAHRAMI, H. *et al.* Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Sleep Med.**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 299-313, fev. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7853219/pdf/jcsm.8930.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

JENNINGS, G. *et al.* A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. **J. Clin. Med.**, [s.l.], v. 10, n. 24, p. 1-15, dez. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8708187/pdf/jcm-10-05913.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

KABBANI, N.; OLDS, J. L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. **Molecular Pharmacology**, [s.l.], v. 97, n. 5, p. 351-353, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237865/pdf/molpharm.120.000014.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

KOCEVSKA, D. *et al.* Sleep quality during the COVID-19 pandemic: not one size fits all. **Sleep Med.**, [s.l.], v. 76, p. 86-88, dez. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543757/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

KOCZULLA, A. R. *et al.* S1 Guideline Post-COVID/Long-COVID. **Pneumologie**, [s.l.], v. 75, n. 11, p. 869-900, nov. 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1551-9734.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

LEE, A. M. *et al.* Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can. J. Psychiatry*, [s.l.], v. 52, n. 4, p. 233-240, abr. 2007. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/070674370705200405>. Acesso em: 17 mar. 2023.

LIM, J.; DINGES, D. F. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. **Psychol. Bull.**, [s.l.], v. 136, n. 3, p. 375-389, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3290659/pdf/nihms354534.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

LINO, V. T. S., *et al.* Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). **Cad. saúde pública**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 103–112, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2008.v24n1/103-112/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

LITTNER, M. R. *et al.* Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. **Sleep**, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 113-121, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15700727/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

LOMBARDO, M. D. M. *et al.* Long-Term Coronavirus Disease 2019 Complications in Inpatients and Outpatients: A One-Year Follow-up Cohort Study. **Open Forum Infect. Dis.**, [s.l.], v. 8, n. 8, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8344801/pdf/ofab384.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

MANDELKORN, U. *et al.* Escalation of sleep disturbances amid the COVID-19 pandemic: a cross-sectional international study. **J Clin Sleep Med.**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 45-53, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7849644/pdf/jcsm.8800.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2023.

MARCIC, M.; MARCIC, L.; MARCIC, B. SARS-CoV-2 infection causes relapse of Kleine-Levin Syndrome: case report and review of literature. **Neurol Int.**, [s.l.], v. 13, n. 3, p. 328–334, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294673/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

MARELLI, S. *et al.* Impact of COVID-19 lockdown on sleep quality in university students and administration staff. **J Neurol.**, [s.l.], v. 268, n. 1, p. 8–15, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654065/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

MARQUES, L. M. *et al.* COVID-19-associated encephalitis: two case reports. **Cureus**, [s.l.], v. 14, n. 3, e23243, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35342667/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

MARTÍN SÁNCHEZ, F. J. *et al.* Insights for COVID-19 in 2023. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 36(2), 114–124. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36510683/>. Acesso em: 24 abr. 2023.

MCELVANEY, O. J. *et al.* Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, [s.l.], v. 202, n. 6, p. 812-821, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7491404/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

MIGNOT, E.; BLACK, S. Narcolepsy risk and COVID-19. **J Clin Sleep Med.**, [s.l.], v. 16, n. 10, p. 1831–1833, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7954017/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

MONJE, M.; IWASAKI, A. The neurobiology of long COVID. **Neuron.**, [s.l.], v. 110, n. 21, p. 3484-3496, nov. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9537254/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

MONTPLAISIR, J., *et al.* Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted [AS03] A/H1N1 [2009] pandemic influenza vaccine in Quebec. **PLoS One.**, [s.l.], v. 9, n. 9, e108489, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25264897/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

MORENO-PÉREZ, O. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. **J. Infect.**, [s.l.], v. 82, n. 3, p. 378-383, mar. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802523/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

MORIN, C. M. *et al.* Prevalent, incident, and persistent insomnia in a population-based cohort tested before (2018) and during the first-wave of COVID-19 pandemic (2020). **Sleep.**, v. 45, n. 1, zsab258, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698868/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

MUCCIOLI, L. *et al.* COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. **Ann. Neurol.**, [s.l.], v. 88, n. 4, p. 860-861, out. 2020.

NALBANDIAN, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nat Med.**, [s.l.], v. 27, n. 4, p. 601-615, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8893149/pdf/nihms-1783601.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

NASRULLAH, A. *et al.* Possible role of COVID-19 in the relapse of Klein-Levin Syndrome. **Respir. Med. Case Rep.**, [s.l.], v. 33, p. 101445, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8164508/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19.** London: NICE, 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Acesso em: 27 set. 2022.

NITRINI, R. *et al.* Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 63, n. 3a, p. 720-727, set. 2005. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/anp/a/xwZHYJ7w75r67NGtYDFdGhL/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 17 mar. 2023.

NORDVIG, A. S. *et al.* Potential Neurologic Manifestations of COVID-19. **Neurol. Clin. Pract.**, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 135-146, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8032406/pdf/NEURCLINPRACT2020054692.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

REICHARD, R. R. *et al.* Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. **Acta Neuropathol.**, Berlin, v. 140, n. 1, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449057/>. Acesso em: 17 mar. 2023.

RICHTER, K.; KELLNER, S. “Coronasomnia”—promoting resilience through insomnia treatment. **Somnologie**, [s.l.], v. 25, p. 170-175, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11818-021-00322-8.pdf?pdf=button>. Acesso em: 17 mar. 2023.

SA, M. *et al.* Systemic inflammation is associated with neurologic involvement in pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with SARS-CoV-2. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.**, [s.l.], v. 8, n. 4, e999, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850037/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

SATEIA, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. **Chest.**, [s.l.], v. 146, n. 5, p. 1387-1394, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25367475/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

SHIMIZU, S., *et al.* Angiotensin II, a stress-related neuropeptide in the CNS, facilitates micturition reflex in rats. **Br J Pharmacol.**, [s.l.], v. 175, n. 18, p. 3727-3737, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109218/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

SUPANGAT, *et al.* COVID-19 Vaccines Programs: adverse events following immunization (AEFI) among medical Clerkship Student in Jember, Indonesia. **BMC Pharmacol Toxicol.**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 58, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34641944/#affiliation-1>. Acesso em: 17 abr. 2023.

TRAN, V. N. *et al.* Factors influencing adverse events following immunization with AZD1222 in Vietnamese adults during first half of 2021. **Vaccine.**, v. 39, n. 44, p. 6485–6491, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607748/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

VENKATARAMANI, V.; WINKLER, F. Cognitive Deficits in Long Covid-19. **N. Engl. J. Med.**, [s.l.], v. 387, n. 19, p. 1813-1815, nov. 2022.

WOSTYN, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? **Med. Hypotheses**, [s.l.], v. 146, p. 110469, jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836544/pdf/main.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2023.

YOUNG, C. N.; DAVISSON, R. L. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. **Hypertension.**, v. 66, n. 5, p. 920–926, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324508/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

ZHU, N. *et al.* Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med.**, [s.l.], v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001017?articleTools=true>. Acesso em: 17 abr. 2023.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA E COGNITIVA

FORMULÁRIO PADRÃO PARA AVALIAÇÃO DE SINTOMAS NEUROLÓGICOS RELACIONADO AO COVID-19 Estudo Multicêntrico: caracterização clínica e epidemiológica			
DATA PREENCHIMENTO:		PESQUISADOR:	
<u>IDENTIFICAÇÃO</u>			
ID NO ESTUDO:		PRONTUÁRIO:	
NOME:		IDADE:	
EMAIL:		TELEFONES:	
SINTOMAS INICIAIS COVID-19 - -		DATA: - -	
MÉTODO DIAGNÓSTICO CONFIRMATÓRIO ASSINALE COM (X)	RT-PCR		SOROLÓGICO
		DATA SOLICITAÇÃO	DATA SOLICITAÇÃO
		DATA RESULTADO	DATA RESULTADO

<u>COMORBIDADES</u>	SIM	NÃO
HIPERTENSAO ARTERIAL		
DIABETES MELLITUS		
DOENCA RENAL CRÔNICA		
DPOC		
ASMA		
CÂNCER		
IMUNOSSUPRESSÃO/SIDA		

<u>HÁBITOS/MEDICACÕES</u>	SIM	NÃO
TABAGISMO		
ETILISMO		
DROGAS ILÍCITAS		
USO DE IECA/BRA		
USO DE CORTICOIDE		
USO DE IMUNOSSUPRESSOR		

<u>SINTOMA (ASSINALAR COM X)</u>	<u>SIM</u>	<u>SE SIM, QUANTOS DIAS APÓS INÍCIO DOS SINTOMAS</u>	<u>NÃO</u>
CEFALEIA			
HIPO/ANOSMIA			
DISGEUSIA			
DÉFICIT NEUROLÓGICO FOCAL			
LESÃO MUSCULAR/ MIALGIA			
NEURALGIAS/ NEUROPATIAS PERIFÉRICAS			
ALTERAÇÃO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA			
ENCEFALOPATIA / DESPERTAR DIFÍCIL (APÓS RETIRADA DE S/A)			
CONVULSÃO			
ATAXIA			
DISTÚRBO DO MOVIMENTO			

<u>EXAME NEUROLÓGICO:</u>	
FMS	
NNCC	
FORÇA	
COORDENAÇÃO	
MARCHA	
IRRITAÇÃO MENÍNGEA	

<u>EXAME FÍSICO GERAL:</u>	
ESTADO GERAL	
CARDIO	
RESPIRATÓRIO	
ABDOMINAL	
PERIFÉRICO	

<u>EXAMES SÉRICOS</u>			
DATA			
HEMOGLOBINA (g/dL)			
CONTAGEM DE LEUCÓCITOS (x10 ³ células/ μ L)			
PLAQUETAS (x10 ³ / μ L)			
D-DÍMERO (ng/mL)			
PROTEÍNA C-REATIVA (mg/dL)			

FERRITINA (ng/mL)			
UREIA (mg/dL)			
CREATININA (mg/dL)			
TGO (U/L)			
TGP (U/L)			
LDH (U/L)			
CPK (U/L)			
TROPONINA (ng/mL)			
TAP (INR)			
TTPA			

<u>ANÁLISE LÍQUOR</u>		<u>(DATA DA COLETA:)</u>	
ENVIADO PARA PESQUISA PCR COVID-19 (DATA DE ENVIO:)	SIM	NÃO	
	RESULTADO:		
CELULARIDADE TOTAL			
CELULARIDADE DIFERENCIAL			
PROTEÍNAS			
GLICOSE			
BACTERIOSCOPIA			
CULTURA PARA GERMES PIOGÊNICOS			

NEUROIMAGEM – DATA REALIZAÇÃO:

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA:

Laudo:

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Laudo:

ESTUDO DE VASOS (ANGIO-RM OU ANGIOT-TC)

Laudo

IMAGEM TORAX – DATA REALIZAÇÃO:**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA ALTA RESOLUÇÃO:****PADRÃO DE IMAGEM (Marcar com X)****Típico COVID****Provável****COVID****Indeterminado****Típico Não_COVID****GRAU DE ACOMETIMENTO PULMONAR****Mínimo (1-25%)****Pequeno (26-50%)****Moderado (51-75%)****Grave (76-100%)****OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES**

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO PADRONIZADA PARA DISTÚRBIOS DO SONO

FICHA DE CASO NOVO (1ª. vez)

Data do atendimento: ____ / ____ / ____

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Prontuário: _____ Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Idade atual: _____

Endereço: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Acompanhante (nome/ parentesco): _____

2. ANAMNESE:

- História da doença atual:

- Horário regular para dormir: () Sim () Não
- Acompanhante dorme no mesmo quarto do paciente: () Sim () Não

- | | |
|---|---------------------------------|
| • Horário de ir para a cama: | Horário em que inicia o sono: |
| Horário em que acorda: | Horário em que levanta da cama: |
| Quantas vezes acorda durante a noite: | Motivo dos despertares: |
| Quanto tempo demora para voltar a dormir: | |

- Acorda descansado? () Sim () Não

- Cochila durante o dia? () Sim () Não _____ dias da semana por _____ minutos
- Observações importantes:

- Higiene do Sono:

	Nunca	Menos que 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 a 4 vezes por semana	5 a 7 vezes por semana
Assiste TV na cama	()	()	()	()	()
Fica deitado na cama sem sono	()	()	()	()	()
Lê na cama	()	()	()	()	()
Uso de álcool à noite	()	()	()	()	()
Fuma à noite	()	()	()	()	()
Atividade física à noite	()	()	()	()	()
Refeição pesada à noite	()	()	()	()	()
Uso de cafeína após as 18:00h	()	()	()	()	()

- Ambiente de dormir: () Adequado () Inadequado. Por quê? _____
- Quantidade de cafeína ingerida durante o dia: _____

3. SINTOMAS SUGESTIVOS DE INSÔNIA

	Nunca	Menos que 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 a 4 vezes por semana	5 a 7 vezes por semana
Insônia inicial	()	()	()	()	()
Insônia de manutenção	()	()	()	()	()
Insônia terminal	()	()	()	()	()
Uso de hipnóticos/ sedativos	()	()	()	()	()

Ansiedade específica com o momento de dormir () () () () ()

- Hipnóticos e sedativos utilizados (horários e doses):

Atualmente: _____

Anteriormente: _____

- Observações: _____

4. SINTOMAS SUGESTIVOS DE APNEIA DO SONO

	Nunca	Menos que 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 a 4 vezes por semana	5 a 7 vezes por semana
Roncos	()	()	()	()	()
Sensação de sufocamento durante o sono	()	()	()	()	()
Apneias testemunhadas	()	()	()	()	()
Cefaleia matinal	()	()	()	()	()
Boca seca pela manhã	()	()	()	()	()
Congestão nasal pela manhã	()	()	()	()	()
Respiração bucal	()	()	()	()	()
Dois ou mais episódios de diurese por noite	()	()	()	()	()
Dispneia noturna	()	()	()	()	()
Tosse noturna	()	()	()	()	()
Palpitação durante o sono	()	()	()	()	()
Dor torácica durante o sono	()	()	()	()	()
Sudorese durante o sono	()	()	()	()	()
Sonolência excessiva diurna	()	()	()	()	()

- Intensidade do ronco: () Não se aplica () Audíveis somente no cômodo
 () Audíveis no cômodo ao lado () Audíveis em toda a casa

- Escala de sonolência de Epworth: _____
- Observações:

5. SINTOMAS SUGESTIVOS DE SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

	Nunca	Menos que 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 a 4 vezes por semana	5 a 7 vezes por semana
Sensação desagradável nos membros	()	()	()	()	()
Alívio com a movimentação	()	()	()	()	()
Piora no período noturno	()	()	()	()	()
Piora com a imobilização	()	()	()	()	()

- Escala de Gravidade de Síndrome das Pernas Inquietas: _____
- Observações (tempo de início dos sintomas): _____

6. SINTOMAS SUGESTIVOS DE OUTROS TRANSTORNOS DO MOVIMENTO RELACIONADOS AO SONO

	Nunca	Menos que 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 a 4 vezes por semana	5 a 7 vezes por semana
Movimentos repetidos em membros inferiores	()	()	()	()	()
Cãibras em membros inferiores durante o sono	()	()	()	()	()
Range os dentes	()	()	()	()	()
Movimentos rítmicos e repetidos cabeça e/ou tronco ao iniciar o sono	()	()	()	()	()
Mioclonias ao iniciar o sono	()	()	()	()	()

- Observações:

7. SINTOMAS SUGESTIVOS DE PARASSONIAS

	Nunca	Menos que 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 a 4 vezes por semana	5 a 7 vezes por semana
Gritos e choros incontroláveis durante o sono	()	()	()	()	()
Deambula durante o sono	()	()	()	()	()
Parece confuso ao acordar	()	()	()	()	()
Movimentação violenta e agressiva ao sonhar	()	()	()	()	()
Outro tipo de movimentos e/ou gestos ao sonhar	()	()	()	()	()
Fala durante o sono	()	()	()	()	()

• Observações:

8. SINTOMAS SUGESTIVOS DE NARCOLEPSIA E OUTRAS HIPERSONOLÊNCIAS DE ORIGEM CENTRAL

	Nunca	Menos que 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 a 4 vezes por semana	5 a 7 vezes por semana
Ataque de sono	()	()	()	()	()
Perda de tônus desencadeado por emoções fortes	()	()	()	()	()
Paralisia do sono	()	()	()	()	()
Alucinações hipnagógicas	()	()	()	()	()
Sono noturno fragmentado	()	()	()	()	()
Tempo total de sono prolongado (maior que 12 h)	()	()	()	()	()

- Sono excessiva diurna de forma recorrente: () Sim () Não.
- Frequência e duração:
- Hipersexualidade: () Sim () Não
 - Hiperfagia: () Sim () Não
- Hipersonolência associada ao período menstrual: () Sim () Não
 - Observações:

9. AVALIAÇÃO DE SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS

- Tristeza () Sim () Não Duração: _____
- Anedonia () Sim () Não Duração: _____
- Angústia () Sim () Não Duração: _____
- Irritabilidade () Sim () Não Duração: _____
- Ideação Suicida () Sim () Não Duração: _____
- Ansiedade () Sim () Não Duração: _____
- Episódio de pânico () Sim () Não Duração: _____
- Pensamentos obsessivos () Sim () Não Duração: _____
- Compulsão () Sim () Não Duração: _____
- Alucinações/ delírios () Sim () Não Duração: _____
- Sintomas de mania () Sim () Não Duração: _____

10. HÁBITOS DE VIDA:

- Etilismo: _____
- Tabagismo: _____
- Drogas ilícitas: _____

11. HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

12. ANTECEDENTES FAMILIARES

13. MEDICAMENTOS (DOSE E HORÁRIOS)

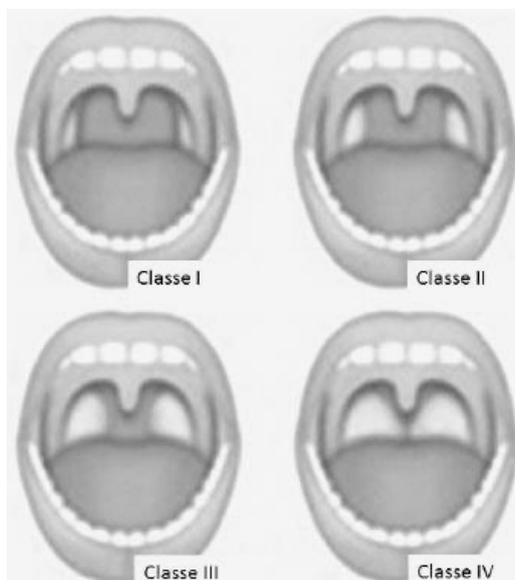
14. ANTECEDENTES PSICO-SOCIAIS

15. EXAME FÍSICO GERAL

- Peso: _____; Altura: _____; IMC: _____; Circunferência cervical: _____
- PA: _____; FC: _____

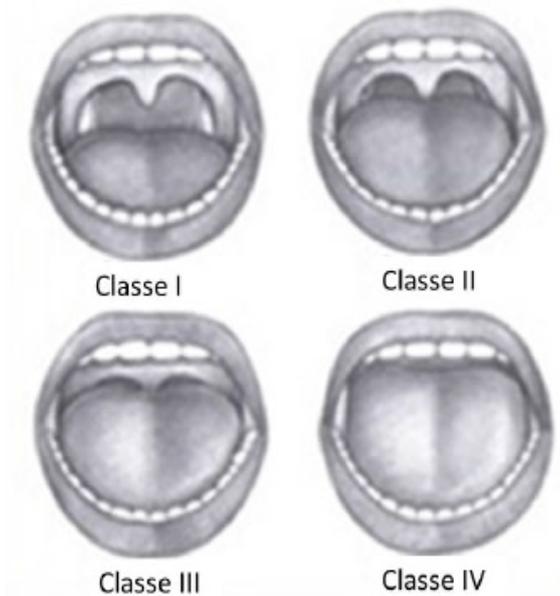
16. EXAME DA VIA AÉREA SUPERIOR

- Amígdalas: _____



- Desvio de Septo. Lado _____
- Hipoplasia do maxilar
- Micrognatia
- Retrognatia

- Mallampati: _____



- Alargamento da parede lateral da faringe
- Macroglossia
- Deformidade do palato
- Aumento da úvula

17. EXAME FÍSICO GERAL:

18. EXAME NEUROLÓGICO:

19. EXAMES COMPLEMENTARES JÁ REALIZADOS:

20. IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA - CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DOS TRANSTORNOS DO SONO**I – Transtornos de Insônia**

- Transtorno de insônia crônico
- Transtorno de insônia de curto prazo
- Outros transtornos de insônia

Fatores predisponentes: _____

Fatores precipitantes: _____

Fatores perpetuantes: _____

Sintomas Isolados e Variantes da Normalidade

- Tempo excessivo na cama
- Dormidor curto

II – Transtornos respiratórios relacionados ao sono

- Apneia Obstrutiva do Sono
- Apneia Central do Sono com respiração de Cheyne-Stokes

- () Apneia Central relacionado a condição médica sem respiração de Cheyne-Stokes
- () Apneia Central do Sono ocasionada por respiração periódica de alta altitude
- () Apneia Central do Sono ocasionada por medicamento e/ou substância
- () Apneia Central do Sono primária
- () Apneia Central do Sono primária do lactente
- () Apneia Central do Sono primária da prematuridade
- () Apneia Central do Sono emergente com o tratamento
- () Síndrome de Hipoventilação – Obesidade
- () Síndrome de Hipoventilação Alveolar Central Congênita
- () Hipoventilação Central de início tardio com disfunção hipotalâmica
- () Hipoventilação Alveolar Central Idiopática
- () Hipoventilação relacionada ao Sono ocasionada por medicamento e/ou substância
- () Hipoventilação relacionada ao Sono ocasionada por condição médica
- () Hipoxemia relacionada ao Sono

Sintomas Isolados e Variantes da Normalidade

- () Ronco
- () Catatrenia

III – Transtornos Centrais de Hipersonolência

- () Narcolepsia tipo 1
- () Narcolepsia tipo 2
- () Hiperssonia idiopática
- () Síndrome de Kleine-Levin
- () Hiperssonia ocasionada por condição médica
- () Hiperssonia ocasionada por medicamento e/ou substância
- () Hiperssonia ocasionada por transtorno psiquiátrico
- () Síndrome de sono insuficiente

Sintomas Isolados e Variantes da Normalidade

- () Dormidor longo

IV – Transtornos do Ritmo Circadiano

- () Transtorno de Atraso de Fase de Sono

- Transtorno de Avanço de Fase de Sono
- Transtorno do ritmo sono-vigília irregular
- Transtorno do ritmo sono-vigília não 24 horas
- Transtorno do ritmo circadiano do tipo “shift work”
- Transtorno do ritmo circadiano do tipo “jet lag”
- Transtorno do ritmo circadiano não especificado

V - Parasônias

- Despertar Confusional
- Sonambulismo
- Terror noturno
- Transtorno alimentar relacionado ao sono
- Transtorno Comportamental do Sono REM
- Paralisia do Sono isolada recorrente
- Transtorno de Pesadelo
- Síndrome da cabeça explodindo
- Alucinações relacionadas ao Sono
- Enurese Noturna
- Parasônia relacionada a condição médica
- Parasônia relacionada a medicamento e/ou uso de substâncias
- Parasônia não especificada

Sintomas Isolados e Variantes da Normalidade

- Sonilóquio

VI – Transtornos do Movimento relacionado ao Sono

- Síndrome das Pernas Inquietas / Doença de Willis-Ekbom
- Transtorno dos Movimentos Periódicos dos Membros
- Cãimbras das pernas relacionadas com o sono
- Bruxismo relacionados ao sono
- Transtorno de Movimento Rítmico relacionado ao sono
- Mioclonias Benignas do Sono do Lactente
- Mioclonias Propriespinhais de início do sono
- Transtorno de Movimento Rítmico relacionado ao sono devido a condição médica

() Transtorno de Movimento Rítmico relacionado ao sono devido a medicamento/
substância

() Transtorno de Movimento Rítmico relacionado ao sono não especificado

Sintomas Isolados e Variantes da Normalidade

() Mioclonia fragmentar excessiva

() Tremor hipnagógico dos pés (HFT)

() Ativação Muscular Alternada de Membros inferiores (ALMA)

() Mioclônias do Sono

Apêndice – Condições Médicas ou Neurológicas relacionadas ao sono

() Insônia Familiar Fatal

() Epilepsias relacionada ao sono - _____

() Cefaleias relacionada ao sono - _____

() Laringoespasma relacionado ao sono

() Refluxo Gastroesofágico relacionado ao sono

() Isquemia Miocárdica relacionada ao sono

- Outras hipóteses diagnósticas:

21. CONDUTA:

- Planejamento diagnóstico (exames solicitados, etc.):

- Planejamento terapêutico:

Retorno:

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Avaliação dos transtornos do sono em pacientes com COVID longo: caracterização clínica, epidemiológica e relação temporal em uma coorte de pacientes ambulatorial.

Pesquisador responsável: Pedro Braga Neto

Prezado(a) colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado **Avaliação dos transtornos do sono em pacientes com COVID longo: caracterização clínica, epidemiológica e relação temporal em uma coorte de pacientes ambulatorial**, que visa melhorar o entendimento do acometimento neurológico da COVID-19, com dados que podem corroborar com estudos já realizados na comunidade científica bem como trazer novas informações sobre a doença. O objetivo do estudo é investigar como se manifestam suas alterações neurológicas, como os exames podem contribuir para o seu diagnóstico e que perfil epidemiológico é mais suscetível a esse acometimento.

1. Participação na pesquisa: Ao participar desta pesquisa, você deve concordar com a utilização dos dados de sua história clínica, das imagens de exames radiológicos e dos resultados dos exames bioquímicos que foram coletados através do seu prontuário. Além disso, utilizaremos o momento de coleta de sangue e eventualmente de líquido solicitado pelo seu próprio médico para colher uma quantidade extra de 5mL de sangue periférico e 5mL de líquido. Essas amostras, quando realizadas, serão usadas para detecção do vírus Coronavírus (COVID-19), bem como marcadores de susceptibilidade ao vírus e gravidade da doença, por meio de técnica de RT-qPCR, Sequenciamento e Proteômica. Esta coleta não é obrigatória, é voluntária, caso você não permita não haverá prejuízo para o seu tratamento. Sua identidade será preservada em todo o processo. Nenhuma identificação dos dados, seja da história clínica ou dos exames, será feita.

Será realizado ainda um exame de PSG em pacientes selecionados. Esse exame consiste na avaliação do sono. Você deverá dormir no laboratório do sono, onde será supervisionado por um técnico experiente.

2. Descrição dos desconfortos e riscos esperados: A retirada de sangue de sua veia, para que possamos utilizá-lo neste estudo pode resultar em dor no local da coleta ou manchas roxas transitórias. A retirada do líquido será realizada por profissional treinado, com um possível desconforto com uma dor de cabeça. Todo o procedimento de coleta do líquido será realizado mediante administração de anestésico local com duração máxima de 15 minutos. Outros riscos para os pacientes são decorrentes de tempo para entrevista e exame de aproximadamente 30 minutos.

Poderá sentir ainda desconforto com a quantidade de fios e eletrodos utilizados na PSG.

3. Benefícios para o participante: não se restringem aos pacientes envolvidos, mas a todos pacientes com diagnóstico de alterações neurológicas relacionadas ao COVID-19, uma vez que os resultados obtidos poderão propiciar um maior conhecimento sobre a doença. Não haverá nenhum benefício direto para o participante que optar por ser incluído no estudo. Os achados moleculares serão importantes para a compreensão da doença, sem benefícios aos participantes. Os resultados dos exames de RT-qPCR serão compartilhados com os participantes da pesquisa. Não haverá nenhum aconselhamento genético, os dados obtidos serão destinados a um maior entendimento da doença.

4. Direito de se retirar do estudo: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento.

5. Direito de confidencialidade – As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos pacientes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre todos os dados relativos à sua participação neste estudo.

6. Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo pesquisador, integralmente, em todas as etapas do estudo.

7. Garantia de acesso: “em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador

é o Pedro Braga Neto, que pode ser encontrado no endereço Rua Prof. Costa Mendes, 1608-4o. andar - Rodolfo Teófilo, CEP 60.430-140 - Bloco Didático da Faculdade de Medicina /UFC. Fone: (85) 3366-8052/3366-8054.

8. Uso e Armazenamento de amostras: Gostaríamos de confirmar que seu material biológico será coletado e utilizado para esta pesquisa. Também gostaríamos de pedir sua autorização para guardarmos o restante do seu material biológico para que possamos utilizar em pesquisas futuras. Seu material será guardado e conservado em local seguro e adequado no Biorrepositório aprovado pelo CEP (4.024.941) do Laboratório de Farmacogenética do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC) sob a guarda do Professora Doutora Raquel Carvalho Montenegro.

Caso haja outro estudo no futuro você permite o uso de suas amostras.

___ SIM ___ NÃO

Caso permita um novo estudo com o seu material, você será informado para qual propósito o material será utilizado no novo estudo.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com os seguintes Comitês de Ética em Pesquisa:

1. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) – Rua Coronel Nunes de Melo, 1142 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8589 (horário de funcionamento: 7:00-12:00h e de 13:00-15:30h) – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br
2. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) – Rua Ávila Goulart, 900 – Papicu, fone: 3101-7078 – E-mail: cephgf.ce@gmail.com.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente ou representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

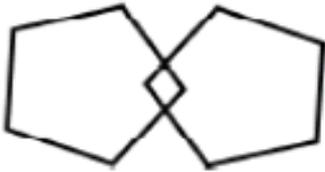
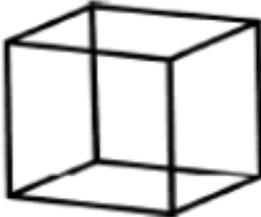
**ANEXO A – EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE – VERSÃO REVISADA
(ACE-R)**

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA <small>Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)</small> <small>Referências bibliográficas - Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21:1 078-08. Versão adaptada: Amaral Carvalho V & Carmelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 213-216.</small>						
Nome: _____ Data de nascimento: _____ Nome do Hospital: _____	Data da avaliação: / / Nome do examinador: Escolaridade: Profissão: Dominância manual:					
ORIENTAÇÃO						
> Perguntar: Qual é	Dia da semana	O dia do mês	O mês	O ano	A hora aproximada	[Escore 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>
> Perguntar: Qual é	Local específico	Local genérico	Bairro ou rua próxima	Cidade	Estado	[Escore 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>
REGISTRO						
> Diga: "Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo" (Dar um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas. Registre o número de tentativas:						[Escore 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>
ATENÇÃO & CONCENTRAÇÃO						
> Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir. Pare após 5 subtrações (93, 86, 79, 72, 65):						[Escore 0-5] <input type="text"/> <input type="text"/>
MEMÓRIA - Recordação						
> Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada						[Escore 0-3] <input type="text"/> <input type="text"/>
MEMÓRIA - Memória Antecipada						
> Diga: "Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde." Pontuar apenas a terceira tentativa:						[Escore 0-7] <input type="text"/>
	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa			
Renato Moreira			
Rua Bela Vista 73			
Santarém			
Pará			
MEMÓRIA - Memória Retrógrada						
> Nome do atual presidente da República..... > Nome do presidente que construiu Brasília..... > Nome do presidente dos EUA..... > Nome do presidente dos EUA que foi assassinado nos anos 60.....						[Escore 0-4] <input type="text"/>

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA																						
FLUÊNCIA VERBAL – Letras “P” e Animais																						
<p>➤ Letras Diga: “Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a)? Você tem um minuto e a letra é “P”.</p>				[Escore 0-7] <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>																		
				<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="border: none;">17</td><td style="border: none;">7</td></tr> <tr><td style="border: none;">14-17</td><td style="border: none;">6</td></tr> <tr><td style="border: none;">11-13</td><td style="border: none;">5</td></tr> <tr><td style="border: none;">8-10</td><td style="border: none;">4</td></tr> <tr><td style="border: none;">6-7</td><td style="border: none;">3</td></tr> <tr><td style="border: none;">4-5</td><td style="border: none;">2</td></tr> <tr><td style="border: none;">2-3</td><td style="border: none;">1</td></tr> <tr><td style="border: none;">1</td><td style="border: none;">0</td></tr> <tr><td style="border: none;">Total</td><td style="border: none;">Acertos</td></tr> </table>	17	7	14-17	6	11-13	5	8-10	4	6-7	3	4-5	2	2-3	1	1	0	Total	Acertos
17	7																					
14-17	6																					
11-13	5																					
8-10	4																					
6-7	3																					
4-5	2																					
2-3	1																					
1	0																					
Total	Acertos																					
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																			
<p>➤ Animais Diga: “Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?”</p>				[Escore 0-7] <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>																		
				<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="border: none;">21</td><td style="border: none;">7</td></tr> <tr><td style="border: none;">17-21</td><td style="border: none;">6</td></tr> <tr><td style="border: none;">14-16</td><td style="border: none;">5</td></tr> <tr><td style="border: none;">11-13</td><td style="border: none;">4</td></tr> <tr><td style="border: none;">8-10</td><td style="border: none;">3</td></tr> <tr><td style="border: none;">7-8</td><td style="border: none;">2</td></tr> <tr><td style="border: none;">5-6</td><td style="border: none;">1</td></tr> <tr><td style="border: none;">4</td><td style="border: none;">0</td></tr> <tr><td style="border: none;">Total</td><td style="border: none;">Acertos</td></tr> </table>	21	7	17-21	6	14-16	5	11-13	4	8-10	3	7-8	2	5-6	1	4	0	Total	Acertos
21	7																					
17-21	6																					
14-16	5																					
11-13	4																					
8-10	3																					
7-8	2																					
5-6	1																					
4	0																					
Total	Acertos																					
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																			
LINGUAGEM - Compreensão																						
<p>➤ Mostre a instrução escrita e peça ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):</p>				[Escore 0-1] <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>																		
Feche os olhos																						
<p>➤ Comando : “ Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão.” Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.</p>				[Escore 0-3] <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>																		
LINGUAGEM - Escrita																						
<p>➤ Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto.</p>				[Escore 0-1] <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>																		

F L U Ê N C I A V E R B A L L I N G U A G E M E S C R I T A

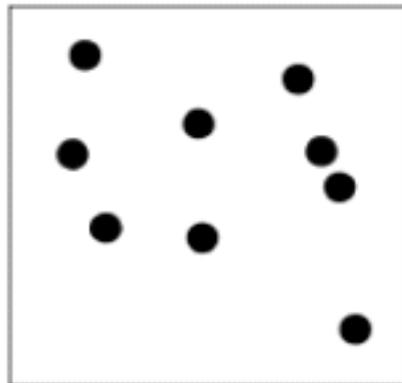
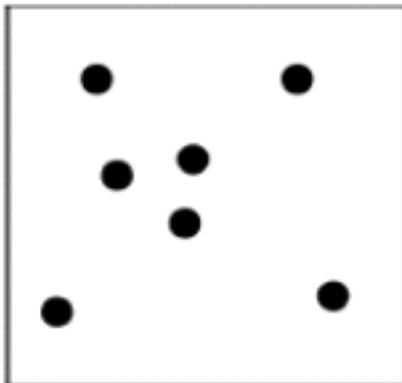
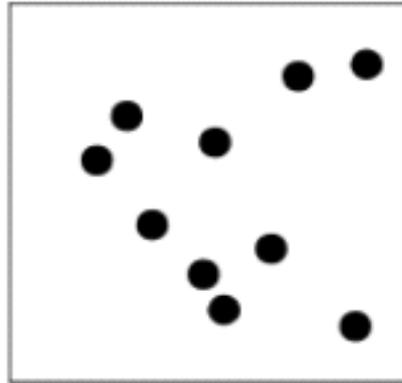
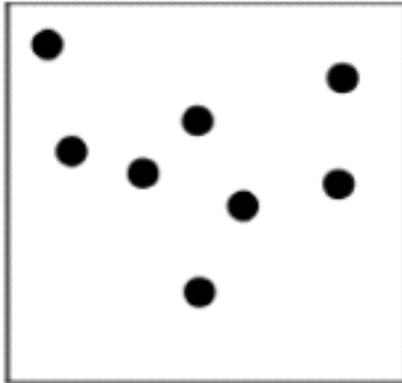
EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

LINGUAGEM - Leitura		LINGUAGEM
<p>> Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras: (Pontuar com 1, se todas estiverem corretas)</p> <p style="text-align: center;">táxi testa saxofone fixar ballet</p>	[Escore 0-1] <input type="text"/>	
HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS		VISUAIS - ESPACIAIS
<p>> Pentágonos sobrepostos: Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível.</p>	[Escore 0-1] <input type="text"/> <input type="text"/>	
		
<p>> Cubo: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)</p>	[Escore 0-2] <input type="text"/>	
		
<p>> Relógio: Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h. (para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2; ponteiros = 2, se todos corretos)</p>	[Escore 0-5] <input type="text"/>	

HABILIDADES PERCEPTIVAS

> Peça ao indivíduo para contar os pontos sem apontá-los.

[Escore 0-4]



V I S U A L - E S P A C I A L

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

HABILIDADES PERCEPTIVAS				
> Peça ao indivíduo para identificar as letras:			[Escore 0-4] <input type="text"/>	
		<input type="text"/>	VISUAL-ESPACIAL	
		<input type="text"/>		
> Peça "Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".				[Escore 0-7] <input type="text"/>
Renato Moreira Rua Bela Vista 73 Santarém Pará	[Escore 0-5] <input type="text"/>		MEMÓRIA
> Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, salte este teste e pontue 5. Se apenas parte for recordada, assinale os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação.			[Escore 0-5] <input type="text"/>	
Ricardo Moreira	Renato Moreira	Renato Nogueira	Recordação	ESCORES
Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação	
37	73	76	Recordação	
Santana	Santarém	Belém	Recordação	
Pará	Ceará	Paraíba	Recordação	
Escorez Gerais				
		MEEM	/30	
		ACE-R	/100	
Subtotais				
		Atenção e Orientação	/18	
		Memória	/28	
		Fluência	/14	
		Linguagem	/28	
		Visual-espacial	/18	

ANEXO B – ITENS E CATEGORIAS DO PRMQ

Tabela 1 – Itens e categorias do PRMQ

Item nº	Descrição do item	Prospectiva <i>is</i> retrospectiva	Curto <i>is</i> longo prazo	Pista interna <i>is</i> pista externa
1	Você decide fazer alguma coisa em alguns minutos e então se esquece de fazê-la?	Prospectiva	Curto prazo	Pista interna
2	Você falha em reconhecer um lugar que você tenha visitado antes?	Retrospectiva	Longo prazo	Pista externa
3	Você falha em fazer alguma coisa que você deveria fazer poucos minutos mais tarde mesmo que esteja lá na sua frente, como tomar um remédio ou apagar o fogo da chaleira?	Prospectiva	Curto prazo	Pista externa
4	Você esquece alguma coisa que lhe foi contada alguns minutos antes?	Retrospectiva	Curto prazo	Pista interna
5	Você esquece de compromissos se não for lembrado por outra pessoa ou por um lembrete, como um calendário ou agenda?	Prospectiva	Longo prazo	Pista interna
6	Você falha em reconhecer um personagem em um programa de rádio ou de TV de uma cena para outra?	Retrospectiva	Curto prazo	Pista externa
7	Você esquece de comprar algo que você planejou comprar, como um cartão de aniversário, mesmo quando você vê a loja?	Prospectiva	Longo prazo	Pista externa
8	Você falha ao lembrar coisas que aconteceram com você nos últimos dias?	Retrospectiva	Longo prazo	Pista interna
9	Você repete a mesma história para a mesma pessoa em ocasiões diferentes?	Retrospectiva	Longo prazo	Pista externa
10	Você pretende levar algo com você, antes de deixar uma sala ou sair para a rua, mas minutos depois deixa o que queria levar para trás, mesmo que esteja lá na sua frente?	Prospectiva	Curto prazo	Pista externa
11	Você esquece o lugar onde recém colocou alguma coisa, como uma revista ou óculos?	Retrospectiva	Curto prazo	Pista interna
12	Você falha em dar um recado ou um objeto que lhe pediram que desse a um visitante?	Prospectiva	Longo prazo	Pista externa
13	Você olha para algo sem notar que viu a mesma coisa momentos antes?	Retrospectiva	Curto prazo	Pista externa
14	Se você tentasse entrar em contato com um amigo ou parente que estivesse fora, você se esqueceria de tentar novamente mais tarde?	Prospectiva	Longo prazo	Pista interna
15	Você esquece o que você viu na televisão no dia anterior?	Retrospectiva	Longo prazo	Pista interna
16	Você se esquece de falar para alguém algo que você queria falar alguns minutos antes?	Prospectiva	Curto prazo	Pista interna

ANEXO C – ESCALA FUNCIONAL DE PFEFFER

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS

(Pfeffer)

1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de Ajuda

3= Não é capaz

2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

3) Ela (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da Comunidade ou da vizinhança?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

8) Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0= Normal

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

10) Ele (Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0= Normal

0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1= Sim, mas com precauções 1= Nunca ficou e agora teria dificuldade

2= Sim, por períodos curtos

3= Não poderia

ESCORE = ____

ANEXO D – ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA

1. Você está basicamente satisfeito com sua vida? Are you basically satisfied with your life? ^{10,4,1}	1	0
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades? Have you dropped many of your activities and interests? ^{10,4}	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia? Do you feel that your life is empty?	0	1
4. Você se aborrece com frequência? Do you often get bored? ¹⁰	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo? Are you in good spirits most of the time? ¹⁰	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer? Are you afraid that something bad is going to happen to you?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo? Do you feel happy most of the time? ^{10,4}	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída? Do you feel helpless? ¹⁰	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things? ^{10,4}	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria? Do you feel you have more problems with your memory than most?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo? Do you think it is wonderful to be alive?	1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias? Do you feel pretty worthless the way you are now? ¹⁰	0	1
13. Você se sente cheio de energia? Do you feel full of energy? ¹⁰	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças? Do you feel that your situation is hopeless?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você? Do you think that most people are better off than you are? ¹⁰	0	1

ANEXO E – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Item
1. Tristeza
2. Pessimismo
3. Fracasso passado
4. Perda de prazer
5. Sentimentos de culpa
6. Sentimentos de punição
7. Auto-estima
8. Autocrítica
9. Pensamentos ou desejos suicidas
10. Choro
11. Agitação
12. Perda de interesse
13. Indecisão
14. Desvalorização
15. Falta de energia
16. Alterações no padrão do sono
17. Irritabilidade
18. Alterações de apetite
19. Dificuldades de concentração
20. Cansaço ou fadiga
21. Perda de interesse por sexo

ANEXO F – CLINICAL DEMENTIA RATING

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

ANEXO G – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)					
Nome: _____					
Data: _____		Idade (anos) _____			
Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.					
0 = nunca cochilaria					
1 = pequena probabilidade de cochilar					
2 = probabilidade média de cochilar					
3 = grande probabilidade de cochilar					
	Situação	Probabilidade de cochilar			
	Sentado e lendo	0	1	2	3
	Assistindo TV	0	1	2	3
	Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
	Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
	Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
	Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

ⁱ LINO, V. T. S., *et al.* Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). **Cad. saúde pública**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 103–112, 2008. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2008.v24n1/103-112/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

ⁱⁱ PFEFFER, R. I., *et al.* Measurement of functional activities in older adults in the Community. **J Gerontol.**, v. 37, n. 3, p. 323–329, 1982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7069156/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

ⁱⁱⁱ KWON, S. *et al.* Disability measures in stroke: relationship among the Barthel Index, the Functional Independence Measure, and the Modified Rankin Scale. **Stroke**, v. 35, n. 4, p. 918–923, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976324/>. Acesso em: 17 abr. 2023.

ANEXO H – PUBLICAÇÃO REALIZADA APÓS O PRIMEIRO ANO DE AVALIAÇÃO

Moura et al. *BMC Neurology* (2022) 22:417
<https://doi.org/10.1186/s12883-022-02940-7>

BMC Neurology

RESEARCH

Open Access



Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study

Alissa Elen Formiga Moura^{1,2†}, Danilo Nunes Oliveira^{1,2†}, Danielle Mesquista Torres¹, José Wagner Leonel Tavares-Júnior^{1,2}, Paulo Ribeiro Nóbrega^{1,2}, Pedro Braga-Neto^{1,2,3*} and Manoel Alves Sobreira-Neto^{1,2}

Abstract

Introduction: Long-onset COVID syndrome has been described in patients with COVID-19 infection with persistence of symptoms or development of sequelae beyond 4 weeks after the onset of acute symptoms, a medium- and long-term consequence of COVID-19. This syndrome can affect up to 32% of affected individuals, with symptoms of fatigue, dyspnea, chest pain, cognitive disorders, insomnia, and psychiatric disorders. The present study aimed to characterize and evaluate the prevalence of sleep symptoms in patients with long COVID syndrome.

Methodology: A total of 207 patients with post-COVID symptoms were evaluated through clinical evaluation with a neurologist and specific exams in the subgroup complaining of excessive sleepiness.

Results: Among 189 patients included in the long COVID sample, 48 (25.3%) had sleep-related symptoms. Insomnia was reported by 42 patients (22.2%), and excessive sleepiness (ES) was reported by 6 patients (3.17%). Four patients with ES were evaluated with polysomnography and test, multiple sleep latencies test, and actigraphic data. Two patients had a diagnosis of central hypersomnia, and one had narcolepsy. A history of steroid use was related to sleep complaints (insomnia and excessive sleepiness), whereas depression was related to excessive sleepiness. We observed a high prevalence of cognitive complaints in these patients.

Conclusion: Complaints related to sleep, such as insomnia and excessive sleepiness, seem to be part of the clinical post-acute syndrome (long COVID syndrome), composing part of its clinical spectrum, relating to some clinical data.

Keywords: Long-COVID, Sleep, Hypersomnia, Narcolepsy