



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

LEONARDO CARVALHO DE OLIVEIRA CRUZ

ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS DA SÍNDROME PÓS-COVID-19

Recife,
2022

LEONARDO CARVALHO DE OLIVEIRA CRUZ

ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS DA SÍNDROME PÓS-COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em
Ciências Biológicas da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristiane Moutinho Lagos de Melo

Recife,
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Cruz , Leonardo Carvalho de Oliveira.

Aspectos clínicos e imunológicos da síndrome pós-COVID-19 / Leonardo
Carvalho de Oliveira Cruz . - Recife, 2022.

61

Orientador(a): Cristiane Moutinho Lagos de Melo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas - Bacharelado, 2022.

1. COVID-19. 2. Órgãos e sistemas. 3. SARS-CoV-2. 4. Síndrome pós-COVID-
19. I. Melo, Cristiane Moutinho Lagos de . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

LEONARDO CARVALHO DE OLIVEIRA CRUZ

ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS DA SÍNDROME PÓS-COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Bacharelado em
Ciências Biológicas da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Cristiane Moutinho Lagos de Melo (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof.^o Dr.^o Marcos André Cavalcanti Bezerra (1^a Titular)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Dr.^a Darlene Paiva Bezerra (2^a Titular)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Recife,
2022

AGRADECIMENTOS

Bem, eu poderia fazer a Anitta e agradecer apenas a mim mesmo, porém, acho que há pessoas que merecem ser mencionadas aqui.

Nesse pequeno texto, agradecerei a todas as famílias que construí até aqui, a começar, claro, pela minha família materna. Minha mãe e minha avó foram as duas pessoas mais fortes que já conheci e gostaria de deixar meus profundos agradecimentos às duas, sobretudo, à minha mãe que soube ser mãe em todos os momentos e que, mesmo com nossas diferenças, esteve comigo em todas as escolhas. Inclusive, essa monografia e, certamente, essa graduação se devem a elas que me incentivaram aos estudos desde sempre. Obrigado, mãe e vovó.

Fora de casa, todo o convívio social sempre foi muito importante para mim. Os amigos que fiz e as pessoas que conheci sempre foram muito responsáveis por fazer minha vida mais confortável, compreensível e, por vezes, mais feliz. Nesse sentido, agradeço às minhas três grandes amigas do colégio: Emilly Peters, Leonardo Montini e Athina Kotzias, que estão comigo até hoje, compartilhando os momentos felizes e tristes, superando as dificuldades da vida e celebrando as vitórias. Estamos aprendendo a ser adultos juntos. Obrigado, cobrinhas.

Já na Universidade, também conheci pessoas incríveis, talvez as mais incríveis. Essas também me proporcionaram um local muito aconchegante em todos os aspectos. Então, agradeço, primeiramente, ao grupo de amigas que me adotou: Ingrid Moura, Tainah Guerra, Geisa Maria, Viviane de Albuquerque, Débora Brígida e Douglas Lins. Vocês foram essenciais para que eu pudesse me encontrar novamente depois de me perder dentro dos meus pensamentos destrutivos. Agradeço à Darlene Paiva que também foi uma pessoa MUITO importante para mim nesse processo, me ensinando, acolhendo e proporcionando momentos de risada. Nosso convívio no LED com os grupos de monitoria das genéticas vai ficar pra história Hehe. E, por fim, mas não menos importante, agradeço infinitamente pela mais recente família que integrei, o LAIA. Nesse laboratório, cada minuto da minha vida acadêmica tem valido a pena e posso dizer que, além da determinação e do trabalho duro, tudo é feito com muito prazer e realização. Nesse espaço, aberto por Guilherme de Souza-Silva, eu, literalmente, ganhei dois verdadeiros irmãos – Bárbara Barros e Georon Sousa – e uma mãe científica – Cristiane Moutinho – aos quais devo toda a admiração, zelo e gratidão. Eu amo vocês demais, muito obrigado. Quanto aos professores da

graduação, acho que vale muito a pena citar aqueles que desempenham esse trabalho tão admirado por mim com dedicação e excelência, segue a lista: Alexandre Góis, Diego Astua, Dijanah Cota, Diogo Simões, Ester Ribeiro, Fálba Bernadete, Leandro Manzoni, Luciana Iannuzzi, Marcos André Bezerra, Marcos Moraes, Mércia Silva, Michelly Pereira, Neide Santos, Paula Sucerquia, Valéria Nunes.

Agradeço também ao Vinícius Souza por não apenas ter lido, mas corrigido esse TCC um milhão de vezes e por ter adicionado termos machadianos nunca antes vistos. Agradeço-lhe por todo afeto, apoio emocional e companheirismo que você tem me oferecido nesse período, que seja eterno enquanto dure, meu bem. Além dele, não poderia deixar de fora vários amigos que compartilharam comigo esse momento de graduação, vocês foram essenciais: Akíria Ohana, Alécio Martins, Ana Gabrielle, Brenda Regina, Clarice Barbosa, Igor Neves, João Lucas Ribeiro, Marques Leonel, Maríllia Cabral, Mychel Marques, Renata Alves, Thaiany Domingues, Zé Luiz.

Agora, acho que posso fazer a Anitta e agradecer a mim por acertar, errar e não desistir.

“A felicidade pode ser encontrada, mesmo nos momentos mais sombrios, se você apenas se lembrar de acender a luz.”

(Alvo Dumbledore).

RESUMO

Desde seu início, a pandemia de COVID-19 já proporcionou uma série de estudos que forneceram, cada vez mais, a compressão de sua fase aguda. Nesse sentido, já é sabido que embora tenha sido conceituada como uma doença, majoritariamente, respiratória, suas complicações podem afetar diversos órgãos e sistemas deixando sequelas. Em uma parcela considerável de casos, sobretudo naqueles pacientes que evoluem para casos críticos, estas sequelas tendem a persistir de semanas a meses gerando limitações na retomada das atividades cotidianas com dor contínua, limitação do movimento, fadiga, incontinência, disfagia, ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático e limitações cognitivas. Sendo assim, quando esse quadro sintomático perdura por mais de dois meses, por conceituação da Organização Mundial de Saúde, chama-se síndrome pós-COVID ou COVID longa. Assim, esta revisão visa então, realizar um compilado explicativo de sequelas pós-COVID-19 nos diversos órgãos e sistemas trazendo ainda algumas das propostas de tratamento existentes até o momento. Para isso, foi-se realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados em meios eletrônicos nas seguintes bases de dados: PubMed; Web of Science; MEDLINE; SciELO; e Science direct. Os critérios de inclusão desse estudo foram: publicações em revistas de considerado impacto científico no período de 2021 e 2022, redigidos, preferencialmente, na língua inglesa. Foram excluídos artigos pioneiros, duplicados, trabalhos de conclusão de curso, além de resumos publicados em eventos científicos, teses, dissertações e artigos que não abordassem o tema. Mediante análise, obteve-se que a COVID-19 pode estar relacionada a processos fibróticos pulmonares que podem persistir e gerar tosse, dispneia e baixa resistência ao exercício por períodos prolongados pós-alta. Lesões cardíacas agudas, arritmias, taquicardias e distúrbios trombóticos também podem persistir nos pacientes, principalmente, naqueles que sofreram internamento. Além disso, a desregulação do sistema renina angiotensina aldosterona, promove estresse renal e cardíaco gerando lesão renal aguda que, por sua vez, promove retroalimentação com lesão e inflamação miocárdica podendo, nesse sentido, gerar disfunções cardíacas a longo prazo. No sistema gastrointestinal, a possibilidade de reservatório ainda é uma incógnita, porém, processos de disbiose estão associadas a COVID-19. Já no sistema nervoso, sequelas neurológicas e neuropsiquiátricas podem surgir podendo estar associadas ou não a neuropatias de cunho motor. Quanto

ao tratamento, as propostas farmacológicas ainda parecem não trazer benefícios, com exceção, do uso precoce de corticoides e de anticoagulantes. Por fim, a reabilitação multifocal é altamente recomendado, além da vigilância contínua a fim de promover mitigação dos efeitos das unidades de saúde.

Palavras-chave: COVID-19; Órgãos e sistemas; SARS-CoV-2; Síndrome pós-COVID-19.

ABSTRACT

Since its beginning, the COVID-19 pandemic has already provided a series of studies that have increasingly provided the compression of its acute phase. In this sense, it is already known that although it has been conceptualized as a disease, mostly respiratory, its complications can affect various organs and systems leaving sequelae. In a considerable number of cases, especially in those patients who progress to critical cases, these sequelae tend to persist from weeks to months, generating limitations in the resumption of daily activities with continuous pain, movement limitation, fatigue, incontinence, dysphagia, anxiety, depression, post-traumatic stress disorder and cognitive limitations. Therefore, when this symptomatic condition lasts for more than two months, as defined by the World Health Organization, it is called post-COVID syndrome or long COVID. Thus, this review aims to carry out an explanatory compilation of post-COVID-19 sequelae in the various organs and systems, also bringing some of the existing treatment proposals to date. For this, a bibliographic search of scientific articles published in electronic media was carried out in the following databases: PubMed; Web of Science; MEDLINE; SciELO; and Science direct. The inclusion criteria for this study were: publications in journals of considerable scientific impact between 2021 and 2022, preferably written in English. Pioneer, duplicate articles, course conclusion works, as well as abstracts published in scientific events, theses, dissertations and articles that did not address the topic were excluded. Upon analysis, it was found that COVID-19 may be related to pulmonary fibrotic processes that can persist and generate cough, dyspnea and low exercise resistance for prolonged post-discharge periods. Acute cardiac injuries, arrhythmias, tachycardias and thrombotic disorders can also persist in patients, especially those who have been hospitalized. In addition, deregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system promotes renal and cardiac stress, generating acute kidney injury, which, in turn, promotes feedback with myocardial injury and inflammation, which can, in this sense, generate cardiac dysfunction in the long term. In the gastrointestinal system, the possibility of a reservoir is still unknown, however, dysbiosis processes are associated with COVID-19. In the nervous system, neurological and neuropsychiatric sequelae may arise, which may or may not be associated with motor neuropathies. Regarding treatment, pharmacological proposals still do not seem to bring benefits, with the exception of the early use of corticosteroids and anticoagulants. Finally, multifocal

rehabilitation is highly recommended, in addition to continuous surveillance in order to promote mitigation of the effects of health facilities.

Keywords: COVID-19; Organs and systems; SARS-CoV-2; Post-COVID-19 syndrome.

LISTA DE ABERVIATURAS E SIGLAS

ANG	Angiotensina
AP	Proteína Ativadora (do inglês, Activator Protein)
APC	Célula Apresentadora de Antígeno (do inglês, Antigen-presenting Cell)
AT1R	Receptor de Angiotensina II do tipo I (do inglês, Angiotensin II receptor type 1)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BSG	Basigina
CD	Grupamento de Diferenciação (do inglês, Cluster of Differentiation)
COVID-19	Doença do Coronavírus 19
CSF	Fator Estimulador de Colônias (do inglês, Colony-stimulating Factor)
CTLA	Proteína Associada ao Linfócito T Citotóxico (do inglês, Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein)
CTS	Catepsina
DAD	Dano Alveolar Difuso
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DPP	Dipeptidil Peptidase
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FURIN	Furina protease
G	Granulócitos
GM	Granulócitos e Monócitos
Ig	Imunoglobulina
IGFBP	Proteína de Ligação ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (do inglês, Insulin-like Growth Factor-binding Protein)
IL	Interleucina
IRF	Fatores Reguladores de Interferon (do inglês, Interferon Regulatory Factor)
KIM	Molécula de Lesão Renal (do inglês, Kidney Injury Molecule)

MCP	Proteína Químioatraente de Monócitos (do inglês, Monocyte Chemoattractant Protein)
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MIP	Proteína Inflamatória de Macrófagos (do inglês, Macrophage Inflammatory Protein)
NET	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos (do inglês, Neutrophil Extracellular Traps)
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B (do inglês, Nuclear Factor Kappa B)
NGAL	Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos (do inglês, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)
NRLP	Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing
OVP	Opacidade em Vidro Fosco
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógeno (do inglês Pathogen-associated molecular pattern)
PGE	Prostaglandina (do inglês, Prostaglandin)
RBD	Domínio de Ligação ao Receptor (do inglês, Receptor Binding Domain)
RNA-seq	Sequenciamento de RNA (do inglês, RNA sequencing)
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TC	Tomografia Computadorizada
TGO	Transaminase Glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-pirúvica
Th	Linfócitos T Auxiliares (do inglês, T helper cells)
TIMP	Inibidor Tecidual de Metaloproteinases
TLR	Receptores do Tipo Toll (do inglês, Toll-like receptors)
TMPRSS	Protease Transmembrana Serina (do inglês, Transmembrane Protease Serine)
TNF	Fator de Necrose Tumoral (do inglês, Tumor Necrosis Factor)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 SARS-CoV-2: um novo agente etiológico de síndromes respiratórias.....	15
2.2 Resposta imunológica ao vírus.....	16
2.3 Tropismo viral e mecanismo de infecção.....	18
2.4 COVID-19 e a Síndrome pós-COVID.....	20
3 OBJETIVO.....	22
3.1 Objetivo Geral.....	22
4 METODOLOGIA.....	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
5.1 Infecção no sistema respiratório, sintomatologia, achados radiológicos e sequelas pós-agudas.....	24
5.2 Sistema cardiovascular.....	26
5.3 Sistema gastrointestinal.....	30
5.4 Sistema renal.....	35
5.5 Sistema nervoso.....	38
6 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

O síndrome respiratória aguda coronavírus 2 (SARS-CoV-2), patógeno responsável pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19) vem causando morbidade e mortalidade em escala global sem precedentes (NALBANDIAN et al., 2021). Além disso, até o mês de setembro de 2022, 616.357.710 casos foram notificados, bem como, 6.540.526 mortes, explicitando um alto nível de espalhamento, associado a uma crescente incidência de contágio na maioria dos países do mundo (“COVID-19 Map”, [s.d.]). A pandemia de COVID-19 propiciou a publicação de incontáveis estudos oferecendo, cada vez mais, um melhor entendimento da fase aguda da doença, além do desenvolvimento e aprimoramento do seu tratamento. Por outro lado, mesmo naqueles pacientes recuperados da fase aguda, observa-se uma série de sinais e sintomas que persistem de semanas a meses promovendo restrição de saúde e limitações na retomada das atividades cotidianas sendo assim, definidos como síndrome pós-COVID-19 ou COVID longa (MONTANI et al., 2022).

Sobreviventes de infecções anteriores por outros coronavírus como aqueles da epidemia de SARS em 2003 e os do surto de síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) de 2012, assemelham-se aos sobreviventes da COVID-19 no que se refere aos sintomas e sequelas, fato que reforça a preocupação das agências de saúde e termos de vigilância epidemiológica para surtos futuros (AHMED et al., 2020; HUI, 2005; LAM, 2009; LEE et al., 2007, 2019; MOLDOFSKY; PATCAI, 2011; ONG, 2004).

A epidemiologia da COVID longa, ainda se define lentamente devido às diferentes fisiopatologias apresentadas nos múltiplos órgãos. Evidências disponíveis até o momento sugerem grandes variações nas estimativas de prevalência e incidência da síndrome pós-COVID devido às diferenças nas populações estudadas, métodos de recrutamento, períodos de acompanhamento e tamanhos amostrais. Ademais, na maioria das análises, apresenta-se uma concentração de sintomas associados ao pós-COVID ao invés das disfunções apresentadas por cada órgão isoladamente, além da ausência de um grupo controle permitindo, portanto, a inferências de desfechos duvidosos (AYOUBKHANI et al., 2021).

Uma compreensão abrangente das necessidades de atendimento ao paciente, além da fase aguda da doença, ajudará no desenvolvimento de infraestrutura clínica e hospitalar no que diz respeito ao atendimento multiespecializado no ambiente ambulatorial (NALBANDIAN et al., 2021). Sendo assim, essas descobertas têm então, o objetivo de fomentar e promover diagnóstico, cuidado, intervenção e planejamento de recursos adequados à saúde pública (AYOUBKHANI et al., 2021; SHER, 2021).

À vista disso, o presente estudo visa compreender as principais sequelas promovidas pela COVID-19, nos diferentes sistemas orgânicos, naqueles indivíduos que sobreviveram à doença. Além disso, visa o fornecimento de possíveis ferramentas de conhecimento tanto da fase aguda quanto da fase crônica, possibilitando avanços em aspectos do prognóstico, tratamento e prevenção de distúrbios mais severos em indivíduos em fase de recuperação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SARS-CoV-2: um novo agente etiológico de síndromes respiratórias

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, é um betacoronavírus componente da família Coronaviridae que, assim como os demais membros, codifica uma glicoproteína de membrana denominada spike, cuja função é promover sua entrada na célula hospedeira (LEAO et al., 2022).

SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de sentido positivo (+)RNA) que varia de 26 a 32 kb. Ao ser inserido na célula hospedeira esse material genético, já é apto à tradução gerando as primeiras proteínas virais. Dentre as principais proteínas codificadas estão as quatro proteínas estruturais: a proteína N, integrante do nucleocapsídeo, as proteínas M e E, que compõem a membrana e o envelope viral e, por fim, a proteína S, responsável por produzir a spike cuja estrutura se divide em duas porções, S1 e S2 (BAI; ZHONG; GAO, 2022).

Com relação à transmissão, sabe-se que a principal porta de entrada são as vias respiratórias, uma vez que, o vírus se encontra suspenso em gotículas e em aerossóis. Já o acesso às células hospedeiras, segundo a primeira descrição realizada por Hoffmann et al. (2020), ocorre por meio do reconhecimento e da ligação entre um domínio de ligação ao receptor (RBD) – presente na subunidade S1 da proteína spike (S) do vírus – ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) – presente nas células-alvo do hospedeiro (HOFFMANN et al., 2020; LI et al., 2003). Contudo, além da proteína spike, a entrada viral depende ainda de proteases celulares que clivam a proteína S próximo ao ECA2, como a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS) (LAN et al., 2020; LETKO; MARZI; MUNSTER, 2020; MURGOLO et al., 2021; SHANG et al., 2020).

Após se alojar na célula hospedeira, o vírus assume o controle de sua maquinaria codificando proteínas estruturais e não estruturais responsáveis pelos processos de replicação, transcrição e produção de novos vírus. Segundo os estudos publicados, a taxa replicativa viral se inicia a partir das 4 horas pós infecção e, com isso, mudanças a nível celular que vão de alterações na estrutura celular, realocação de organelas, formação de vesículas até a indução

de inflamação e apoptose, já podem ser observadas. Nesse sentido, caso o sistema imunológico não consiga combater o SARS-CoV-2, a infecção que se inicia nos epitélios nasais tende a infectar células alveolares pulmonares gerando, portanto, os principais sintomas relacionados à COVID-19 (ARYA, 2021; BAI; ZHONG; GAO, 2022).

Atualmente, existe uma série de variantes de SARS-CoV-2 circulantes pelo mundo que, assim como observado por Hoffmann et al. (2020), em relação ao SARS-CoV, apresentam, em sua maioria, alterações na proteína S que podem impactar na transmissibilidade, virulência e escape da imunidade. Sendo assim, a Organização mundial da Saúde divide as variantes conhecidas em dois grandes grupos: Variantes de interesse que apresentam mutações significativas e ampla circulação – incluindo as cepas Epsilon (B.1.427/B.1.429); Zeta (P.2); Eta (B.1.525); Theta (P.3); Iota (B.1.526/B.1.526.1); Kappa (B.1.617); Delta Plus (B.1.617.2.1); Lambda (C.37); e Mu (B.1.621) – e Variantes de preocupação, a progressão de uma variante de interesse onde são ampliadas as capacidades de espalhamento, virulência, escape imunológico e/ou de diagnóstico, além de variação na caracterização clínica – inclui as cepas Alfa (B.1.1.7); Beta (B.1.351); Gama (P1); Delta (B.1.617. 2); e Omicron (B.1.1.529). Contudo, os estudos publicados até o momento indicam que, embora o monitoramento de variantes seja imprescindível para elaboração e atualização de estratégias futuras, as vacinas atualmente empregadas são eficazes contra as variantes e protegem contra desfechos graves da COVID-19 (MISTRY et al., 2022; SCOVINO et al., 2022; ZHANG; ZHANG; ZHANG, 2022).

2.2 Resposta imunológica ao vírus

Após a invasão da célula hospedeira, a resposta imunológica ao SARS-CoV-2 se inicia pela secreção de IL-8, uma citocina que funciona como estimulante da diapedese por meio da quimioatratividade. Uma vez no local da infecção, visando a eliminação do patógeno, esses neutrófilos promovem estresse oxidativo que, por sua vez, resulta num tipo de morte celular caracterizada por degranulação e extrusão de DNA, histonas e proteínas antimicrobianas em uma estrutura conhecida como armadilhas extracelulares de

neutrófilos (NETs). Contudo, observa-se que a liberação excessiva de NETs tende a aumentar a viscosidade do muco pulmonar, por exemplo, promovendo déficit ventilatório e favorecendo coinfeções por microrganismos oportunistas. Além disso, sabe-se também que, correlacionados aos distúrbios de coagulação, NETs podem se associar às plaquetas formando trombos na microvasculatura, gerando hipóxia tecidual ou até mesmo microinfartos locais (AL-KURAISHY, 2022; ZHU; CHEN; LIU, 2022).

O reconhecimento intracelular do material genético viral como um padrão molecular associado a patógeno (PAMP) também ativa a imunidade inata através de receptores endossomais do tipo Toll-like (TLR)-2, TLR-3 e TLR-7 dentre outros mecanismos atuantes em monócitos/macrófagos e células dendríticas. A detecção viral, por sua vez, pode desencadear várias cascatas de transdução e/ou fatores de transcrição, tais como o fator nuclear κB (NF- κB), ativador de proteína 1 (AP-1), fator de resposta ao interferon 3 e 7 (IRF3 e IRF7) e a via Janus quinase (JAK/STAT). Uma vez ativados, aumenta-se a secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como IL-1, IL-6, proteínas quimioatrativas de monócitos (MCP-1), MIP-1 α , fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e interferon 1 (IFN-1), estimulando assim, a apresentação de antígeno (DIAMOND, 2022).

Nesse contexto, as células apresentadoras de antígeno (APCs), especialmente, macrófagos e células dendríticas, estimulam então a ativação de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ liberando substâncias pró-inflamatórias por meio da via NF- κB . Estimulados, linfócitos T CD4⁺ promovem ativação de linfócitos B para a secreção de imunoglobulinas vírus-específicas, enquanto T CD8⁺ destroem as células infectadas. Ademais, a linhagem Th17 de linfócitos T CD4⁺ secreta IL-17, o que desencadeia a produção e secreção de IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, G-CSF, GM-CSF, TNF- α e PGE2, culminando num maior recrutamento de neutrófilos e macrófagos para o local de infecção. Esse intenso recrutamento celular associado a intensa secreção de citocinas, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio e fatores de crescimento, podem então promover acentuado danos às células e, portanto, exacerbação da resposta inflamatória (SETTE; CROTTY, 2021).

É sabido que a proteína N de SARS-CoV-2, assim como em outros coronavírus, possui a capacidade de inibir a síntese de IFN1, proteína que estimula a produção de proteínas que impedem a replicação viral, dificultando uma resposta antiviral adequada. Outro fator desvantajoso é a estimulação crônica de células T que, além de poder gerar processos de anergia celular e fomentar a síndrome de liberação de citocinas (ou tempestades de citocinas) levam a superexpressão de receptores estimulatórios, inibitórios e reguladores incluindo CD279 (PD-1), CD28 e CTLA-4, promovendo, dentre outras coisas, a desregulação e a apoptose de linfócitos B e T (ZANZA et al., 2022). Em paralelo, células NK também são depletadas como resultado da rápida multiplicação viral, quadros que, somados, resultam na linfopenia periférica transitória observada em pacientes com COVID-19, sobretudo, em casos graves (PASRIJA; NAIME, 2021; RHA et al., 2021).

É importante frisar que embora a infecção por SARS-CoV-2 induza resposta de anticorpos, seus níveis podem depender da gravidade da doença e/ou carga viral. Contudo, anticorpos neutralizantes do tipo IgM e IgG contra a proteína N, S e RBD são frequentemente encontrados em pacientes com COVID-19, bem como, células B e T constituindo imunidade mesmo após a eliminação do vírus (MISTRY et al., 2022).

2.3 Tropismo viral e mecanismo de infecção

Os vírus, por meio de tropismo celular, têm a capacidade de infectar diferentes tipos de tecidos ou células a fim de desempenhar seus mecanismos de infecção. No caso da COVID-19, muito embora o sistema respiratório tenha sido descoberto, a princípio, como o principal alvo de infecção pelo SARS-CoV-2, observou-se que outros órgãos como o cérebro, pâncreas, intestino delgado, coração e os rins também são afetados (BRADLEY, 2020; LIU et al., 2021).

Um dos fatores que explicam o amplo tropismo viral é a expressão diferencial de proteínas-chave do hospedeiro envolvidas na interação vírus-célula. Essa hipótese é apoiada por vários estudos que, utilizando a metodologia de RNA-seq, traçaram o perfil de expressão de ECA2 em diversos órgãos humanos e demonstraram que os sistemas respiratório, gastrointestinal,

cardiovascular, urinário e nervoso são os mais vulneráveis (HAMMING et al., 2020; HIKMET et al., 2020; LIU et al., 2021; SINGH; BANSAL; FESCHOTTE, 2020; ZOU et al., 2020).

Contudo, essa não é única possibilidade, uma vez que lesões e complicações graves também são observadas em órgãos e tecidos que subexpressam ECA2, como é o caso dos pulmões e do sangue (ALIPOOR; MIRSAEIDI, 2022). Sendo assim, estudos já demonstram que além de ECA2 e da TMPRSS2, outras proteínas de interação à proteína S, como é caso da neuropilina-1 (NRP1), basigina (CD147), e da dipeptidil peptidase-4 (DPP4), além de, proteases acessórias como as catepsinas B e L (CTSL e CTSB) e furina (FURIN), são capazes de mediar a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (ALIPOOR; MIRSAEIDI, 2022; GUDOWSKA-SAWCZUK; MROCZKO, 2021). Ademais, um estudo publicado por Ortega-Bernal et al. (2022), mostra que o perfil de expressão celular e a interação das proteínas virais com proteínas da célula hospedeira também constituem importantes fatores para a efetividade da infecção (ORTEGA-BERNAL et al., 2022).

Em consonância, achados histopatológicos publicado por Bradley et al. (2020) mostraram que não somente os danos pulmonares são a principal causa de morte, mas também os danos cardíacos, gastrintestinais e renais, confirmando alta expressão de ECA2 nesses tecidos. Além disso, o RNA viral também foi detectado em linfonodos, amostras de sangue e linfócitos na submucosa traqueal de pacientes, sugerindo que o vírus também pode ser transportado por linfócitos na corrente sanguínea (BRADLEY, 2020).

No sistema cardiovascular a expressão de ECA2 está fortemente presente, sobretudo em células endoteliais e cardiomiócitos. Contudo, nessas últimas, o SARS-CoV-2 se utiliza das proteases catepsina B e L no processo de infecção (HAMMING et al., 2020; NISHIGA et al., 2020; SINGH; BANSAL; FESCHOTTE, 2020). Dessa maneira, no curso da forma grave da COVID-19, as manifestações clínicas podem variar entre lesão miocárdica, arritmia, trombose e tromboembolismo. Além disso, estudos mostram que, em pacientes cardiopatas, a expressão de ECA2 está aumentada durante a COVID-19, aumentando ainda mais o risco e mortalidade (BAILEY et al., 2021; CHEN et al., 2020).

De igual forma, o SARS-CoV-2 pode afetar o sistema gastrointestinal ao infectar células epiteliais intestinais, especialmente, do jejuno e do íleo. Nesses casos, a entrada do vírus também ocorre mediante a presença de ECA2 nas superfícies celulares, bem como das proteases TMPRSS2, alanina-aminopeptidase ou dipeptidil-peptidase 4 (WEIDINGER et al., 2021). Todavia o tropismo nesse sistema ainda não esteja completamente esclarecido, em pacientes que desenvolveram a forma grave da COVID-19, o RNA viral pôde ser detectado em biópsias esofágicas, gástricas, duodenais, retais e nas fezes (LIN et al., 2020).

Outro importante alvo para o SARS-CoV-2 são os rins, onde a infecção pode evoluir para lesão renal aguda, agravamento do quadro de COVID-19 ou morte prematura (BRAUN et al., 2020). À vista disso, o tropismo viral se deve ao fato da presença de ECA2 das proteases, principalmente, no túbulo proximal (PUELLES et al., 2020). Para mais, análises *post-mortem* de pacientes com COVID-19 puderam detectar partículas semelhantes a vírus no epitélio tubular renal e nos podócitos confirmando potencial correlação entre o tropismo viral e o sistema urogenital (SU et al., 2020).

Semelhante aos outros órgãos, devido à alta expressão de ECA2, o SARS-CoV-2 apresenta tropismo por células do sistema nervoso central, como neurônios, astrócitos e oligodendrócitos, seja utilizando as rotas supracitadas ou rotas alternativas como é o caso da utilização do receptor basigina associado às proteases furina e catepsina B. Embora o mecanismo exato de neuro invasão ainda não esteja claro, o neurotropismo pode levar a doenças neurodegenerativas (CHEN et al., 2021; SINGH; BANSAL; FESCHOTTE, 2020).

2.4 COVID-19 e a Síndrome pós-COVID

Estudos que visam a avaliação de pacientes pós-infecção têm evidenciado a persistência de sequelas residuais deletérias da fase aguda, dentre elas, hematológicas, cardiopulmonares, vasculares e neurológicas gerando, por conseguinte, a necessidade de acompanhamento contínuo. Esse período de acompanhamento ainda não está bem definido porém, a fase ainda sintomática é bem caracterizada por dor contínua, limitação do movimento,

fadiga, incontinência, disfagia, ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático e perda cognitiva (SORIANO et al., 2022). Nesse contexto, a Síndrome pós-COVID ou ainda COVID longa foi definida inicialmente pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidado do Reino Unido como um quadro sintomático que perdura além de 12 semanas da infecção, termo que, no ano de 2021, foi atualizado pela Organização Mundial da Saúde para um quadro sintomático que se mantém por, pelo menos, 2 meses, não explicado por nenhuma outra doença preexistente (“A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021”, [s.d.]; COVID-19 rapid guideline, 2020). Além disso, a ventilação mecânica prolongada (síndrome pós-cuidados intensivos) e/ou doenças pré-existentes como diabetes, hipertensão, câncer e obesidade também promovem cronicidade da doença promovendo a necessidade de cuidados prolongados pós-alta hospitalar (SORIANO et al., 2022).

No que diz respeito aos efeitos sistêmicos, nos pulmões, a infecção por SARS-CoV-2 pode estar relacionada a processos fibróticos que resultam nos principais sintomas: tosse seca, dispneia e fadiga. Lesões cardíacas agudas, hipertensão, cardiopatias e arritmias também podem surgir, além de distúrbios de coagulação – trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo venoso – igualmente associados ao mau prognóstico. Dessa forma, ainda no contexto apresentado anteriormente, a lesão renal aguda também persistir, bem como, processos disbiose gastrointestinal. No sistema nervoso o vírus é raramente encontrado, contudo, ao infecta o sistema por caminhos alternativos pode então causar, insuficiência cardiopulmonar, distúrbios neurológicos, acidente vascular cerebral, perda de consciência e lesões musculares, associadas ou não a neuropatias de cunho motor (MEISTER et al., 2022; SHEN et al., 2022)

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Caracterizar as sequelas deixadas pela COVID-19 nos diferentes sistemas orgânicos, no que se refere aos aspectos clínicos imunológicos e laboratoriais, apontando ainda conhecimento para tratamento da Síndrome pós-COVID-19.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho se trata de uma revisão narrativa de literatura estruturada de acordo com as etapas estabelecidas por Sousa et al. (2018) (SOUSA et al., 2018). As buscas foram realizadas nos principais periódicos na área de saúde e bases de dados bibliográficos: PubMed; Web of Science; MEDLINE; SciELO; e Science direct. Para a pesquisa, os critérios de inclusão dos estudos envolveram a publicação em revistas de considerável impacto científico, no período de 2020 a 2022 e a disponibilização, preferencialmente, em língua inglesa. Foram excluídos trabalhos pioneiros, duplicados e de conclusão de curso, além de resumos publicados em eventos científicos, teses, dissertações e artigos que não abordassem o tema proposto. Os termos de busca utilizados como palavras-chave foram: SARS-CoV2; COVID-19; Organ systems; Sequelae; Post-covid syndrome; incluindo combinações com termos associados aos desfechos de interesse.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Infecção no sistema respiratório, sintomatologia, achados radiológicos e sequelas pós-agudas

Ao entrar no sistema respiratório por meio das vias aéreas (mucosa do nariz, e orofaringe), principal via de infecção, o SARS-CoV-2 interage com as células epiteliais do trato respiratório fazendo uso do receptor ECA2 e das proteases TMPRSS2, cathepsina L e furina (HOFFMANN et al., 2020; SHANG et al., 2020). Uma vez no sistema, o vírus migra, se replica e penetra diversos tipos celulares como demonstrado por Martines et al. (2020) em porções das vias aéreas superiores, glândulas bronquiolares, dos epitélios da submucosa, pneumócitos do tipo I e II, macrófagos alveolares e membranas hialinas nos pulmões (MARTINES et al., 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 pode causar desde manifestações leves a graves e, na maioria dos casos, os sintomas ocorrem, sobretudo, no trato respiratório inferior, provocando lesões pulmonares e insuficiência respiratória que, do ponto de vista histopatológico, podem ser respondidos pelo dano alveolar difuso (DAD) e pela formação de edemas, membranas hialinas, e matriz de fibrina (XU et al., 2020b).

Dessa forma, nos pacientes que desenvolvem sintomas leves, o organismo muitas vezes contém a infecção na fase de replicação primária que ocorre logo após o vírus se ligar às células epiteliais do trato respiratório. Por outro lado, indivíduos nos quais o vírus avança e se replica rapidamente nas células epiteliais alveolares nos pulmões, ocorre um processo inflamatório local que desencadeia a apoptose de células, resultando em extravasamento vascular e liberação de proteínas pró-inflamatórias que geram sintomas que variam de moderados a graves (SHANG et al., 2020; ZIMMERMANN; CURTIS, 2021).

Já do ponto de vista molecular, nos pulmões, há baixa expressão de ECA2, limitada, principalmente, a uma pequena fração de células epiteliais alveolares tipo II que atuam na defesa e manutenção da integridade alveolar. Nesse contexto, a explicação para a ocorrência do comprometimento respiratório baseia-se nas respostas inflamatórias devido à liberação de citocinas provocada

pelos danos celulares causados pelo vírus que, por sua vez, resulta no aumento da expressão da ECA2 e potencializa a infecção. No curso dessa inflamação, observa-se exacerbada atuação imune associada à tempestade de citocinas com secreção de IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-21, INF- γ , TNF- β , MCP-1 e TGF- β . Além disso, alguma dessas citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) alfa, não só podem atuar estimulando a expressão de ECA2 e resultar no controle da entrada de SARS-CoV-2, mas também causar aumento da ANGII e posterior ativação do eixo ANGII/ AT1R, exacerbando a inflamação (JIA et al., 2009; SCIALO et al., 2020; TRAN et al., 2022).

Embora o processo de invasão viral no sistema respiratório seja compreendido, os aspectos clínicos em pacientes com COVID-19 apresentam características variáveis que podem estar relacionadas às condições de idade, sexo e até mesmo a presença de comorbidades (MOHAMMADI et al., 2022). Em geral, alguns aspectos clínicos são considerados frequentes como falta de ar e dispneia com propensão à pneumonia viral progressiva e piora para a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Na SRAG, o dano endotelial inicial leva à inflamação do epitélio alveolar devido ao acúmulo de proteínas no interstício pulmonar e alveolar, o que conseqüentemente, resulta em diminuição da tensão superficial pulmonar e hipoxemia. Diante desse dano, mecanismos de reparo são ativados para reconstruir o epitélio alveolar danificado onde alterações fibróticas podem persistir durante a expansão dos fibroblastos residentes, com acúmulo de colágeno e componentes da matriz extracelular (ASHRAF et al., 2021; MICHALSKI; KURCHE; SCHWARTZ, 2022). Essas alterações indicam anormalidades que podem evoluir para fibrose pulmonar crônica e comprometer a função mesmo após a recuperação de pacientes com COVID-19 (SHARMA et al., 2020).

Os aspectos radiológicos das lesões pulmonares ajudam a compreender as alterações relacionadas à COVID-19. Avaliações de tomografia computadorizada (TC) de tórax, mais reconhecidas naqueles pacientes acometidos de pneumonia por COVID-19, incluíram a presença de opacidade em vidro fosco (OVF) subpleural bilateral, indicando lesões e espessamento do epitélio alveolar e margens indefinidas predominantemente nos lobos inferiores (JURADO HERNÁNDEZ; ÁLVAREZ OROZCO, 2021). Concordando com o que

foi citado anteriormente, You et al. (2020) relataram alterações na função pulmonar após a reabilitação de pacientes com COVID-19 que incluíam anormalidades na TC de tórax, sendo a OVF e a fibrose pulmonar o padrão mais comum. Assim, sobreviventes de COVID-19 que sofreram alterações na TC de tórax estão predispostos a desenvolver fibrose pulmonar, especialmente em pacientes críticos (MCDONALD, 2021; YOU et al., 2020).

Sintomas respiratórios estão frequentemente presentes e podem ou não acompanhar anormalidades observadas nos testes de função pulmonar, tal como na TC de tórax pós-alta. A tosse e a dispneia destacam-se com sintomas reiteradamente descritos estando ainda mais presentes, assim como o comprometimento funcional e as anormalidades estruturais pulmonares, naqueles pacientes que necessitaram da internação e ventilação mecânica invasiva na UTI (VISCO et al., 2022). Em concordância, um estudo realizado por Seeßle et al. (2021), com 96 pacientes pôde demonstrar que 77,1% deles apresentavam sintomas após 12 meses das primeiras manifestações da doença, sendo a capacidade reduzida ao exercício, a fadiga, e a dispneia as mais prevalentes com 53,1%, 37,5% e 56,3%, respectivamente (SEESSLE et al., 2021).

No que se refere ao tratamento farmacológico de sintomas persistentes, poucos estudos foram publicados e, por isso, os achados tendem a ser controversos. Contudo, especula-se que a utilização de corticosteroides inalatórios pode contribuir para recuperação de quadros de tosse e de bronquiolites a exemplo de seus efeitos em outras manifestações respiratórias não relacionadas à COVID-19 (FUNKE-CHAMBOUR et al., 2021). Ainda nesse contexto, uma análise da administração de prednisolona em trinta sobreviventes sintomáticos demonstrou, mesmo que em um grupo reduzido, melhora respiratória e tomográfica integral (MYALL et al., 2021).

5.2 Sistema cardiovascular

Observações clínicas de pacientes acometidos pela COVID-19 têm mostrado que as complicações cardiovasculares são, além de fatores de risco, uma das principais causas de mortalidade. A origem dessas complicações, no entanto, vem sendo complementada desde os primeiros anos de pandemia pois,

embora ECA2 seja expressa nos cardiomiócitos e partículas virais sejam encontradas em indivíduos autopsiados, a lesão miocárdica no contexto da COVID-19, parece estar ligada, predominantemente, ao agravamento e ao desenvolvimento do quadro crítico da doença (CHILAZI et al., 2021; LIU et al., 2021). Em concordância, já está bem descrito que a tempestade de citocinas, desencadeada pela atividade desequilibrada de células T auxiliares do tipo I e II, disfunção respiratória e hipoxemia, é um importante fator no desencadeamento de danos aos cardiomiócitos (HUANG et al., 2020; WONG et al., 2004).

Evidências mostram que, na infecção por SARS-CoV-2, pacientes com comorbidades e/ou histórico de doenças cardíacas como doença cardíaca crônica e hipertensão têm maior probabilidade de desenvolver uma condição mais grave para COVID-19 (AHMAD MALIK et al., 2022). À vista disso, sabe-se, por exemplo, que pacientes acometidos por doenças arteriais possuem maior risco de desenvolvimento da síndrome coronariana aguda durante a infecção viral devido à alta demanda miocárdica e aos altos níveis de citocina. Além disso, estudos também relatam que pacientes com COVID-19 podem apresentar complicações cardíacas, sendo a insuficiência cardíaca, lesão cardíaca aguda, arritmia, pericardite, vasculite e miocardite as mais comumente encontradas, piorando igualmente o curso da doença (TOMIDOKORO; HIROI, 2022).

Com relação à hipertensão arterial, ainda não há consenso quando se trata de pior prognóstico da COVID-19, ainda que pacientes hipertensos, geralmente, apresentem níveis aumentados de angiotensina II que, por sua vez, provoca desregulação do sistema SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) e, consequentemente, aumento de status inflamatório com liberação de citocinas. Todavia, supõe-se que, em pacientes hipertensos diagnosticados com COVID-19, o aumento de citocinas pode ser responsável por piora no estado inflamatório, levando ao pior prognóstico, exigindo, portanto, maiores cuidados e monitoramento das variações pressóricas (LI et al., 2021; LIPPI; WONG; HENRY, 2020; MENG et al., 2020; TEDESCHI et al., 2020).

Num contexto fisiológico, o sistema renina-angiotensina, por meio da angiotensina II via receptor da angiotensina do tipo I (ECA-Ang II-AT1R), tem por função a promoção de vasoconstrição e, por conseguinte, o aumento da pressão arterial. Esse processo está sob equilíbrio dinâmico com o eixo ECA2-

Angiotensina (1-7) que induz o efeito oposto e, portanto, cardioprotetor. No entanto, em pacientes acometidos pela COVID-19, a regulação negativa da expressão de ECA2 causada pelo SARS-CoV-2 leva à diminuição dos níveis de angiotensina (1-7) associado ao consequente acúmulo de angiotensina II. Diante desse cenário, os efeitos cardioprotetores estão diminuídos desencadeando a vasoconstrição, a reação inflamatória e o dano cardíaco (WANG et al., 2022).

Em um estudo, 9% dos 5.896 pacientes com COVID-19 apresentaram lesão cardíaca aguda com níveis alterados de troponina, peptídeos natriuréticos, além de marcadores renais (creatinina e taxa de filtração glomerular), hepáticos (TGO, TGP) e inflamatórios (lactato desidrogenase, neutrófilos e outros), em relação aqueles que não apresentavam tais lesões. Essas características clínicas estabeleceram relação direta com índice de mortalidade (29%), principalmente, quando associadas à injúria renal (43,5%) (LU et al., 2022). Já outro estudo que analisou pacientes hospitalizados com COVID-19 mostrou que, dos 637 pacientes, 19,2% apresentavam arritmia e 3 vezes mais chance de óbito em relação àqueles sem arritmia (DENEGRÍ et al., 2022). Ou seja, os dados corroboram a ideia de que a infecção por SARS-CoV-2 leva a danos cardiovasculares associados ao mau prognóstico.

Acredita-se que o aparecimento de arritmias esteja associado aos danos no miocárdio evidenciados por altos níveis de troponina, sobretudo nos casos graves de COVID-19. A origem desses danos pode estar estruturada na hipóxia tecidual, pelo desequilíbrio eletrolítico ou pelo alto status inflamatório rico em citocinas como a IL-6, IL-1 e TNF- α – podendo alterar canais iônicos, modificar o potencial ventricular alongando seu tempo despolarização e repolarização (intervalo QT) (CHANG et al., 2021; LAZZERINI; BOUTJDIR; CAPECCHI, 2020). Ademais, pacientes com COVID-19 apresentam altos níveis de D-dímero, associados ao aumento do tempo de protrombina e de ativação endotelial via fator tecidual com consequente ativação plaquetária. Esse perfil, leva à ativação das vias de coagulação e deposição de fibrina que resultam num status pró-coagulante e antifibrinolítico que eleva o risco de estresse inflamatório, risco trombótico e infarto do miocárdio (ALNIMA et al., 2022; CHANG et al., 2021). Deve-se considerar também que pacientes graves, atendidos na UTI, estão em

repouso, estado que reduz o fluxo venoso e aumenta ainda mais o risco trombótico.

Em relação ao risco cardiovascular crônico, uma investigação realizada em 25 pacientes recuperados da infecção por SARS-CoV, 68% apresentavam hiperlipidemia, 44% anormalidades no sistema cardiovascular e 60% distúrbios no metabolismo da glicose. As concentrações séricas de ácidos graxos livres, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina e fosfatidilglicerol aumentaram significativamente em comparação com pacientes não infectados (ZHENG et al., 2020). Isso posto, e tendo conhecimento de possíveis danos ao coração, profissionais da saúde acreditam que pacientes que sobreviveram à COVID-19 podem ter danos cardiovasculares persistentes, com risco de evolução para insuficiência cardíaca e/ou doenças vasculares (BANSAL, 2020).

No que diz respeito aos possíveis tratamentos, embora o SARS-CoV-2 faça uso do receptor de ECA2, o emprego de fármacos inibidores do mesmo, bem como de bloqueadores do SRAA não demonstrou efeitos sobre o vírus (STRABELLI; UIP, 2020). Somado a isso, existem estudos que mostram a eficácia dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) no tratamento de pacientes com COVID-19, já que, nesses pacientes, há um aumento da angiotensina II, e essas drogas agiriam reduzindo seus níveis e, conseqüentemente, a presença de citocinas e a resposta inflamatória (FERRARA, 2022; MENG et al., 2020).

Dados reportados até o momento têm revelado que os sintomas cardiovasculares prolongados são, continuamente, esperados em dada parcela dos pacientes acometidos pela COVID-19. Os sintomas mais comuns nesse âmbito variam de dores torácicas, arritmias e taquicardias até a o risco aumentado para o desenvolvimento e persistência de eventos trombóticos, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e disfunção ventricular direita, valendo-se salientar que a hospitalização tende a oferecer maiores riscos à apresentação de tais sequelas. A origem desses sintomas ainda é pouco sabida porém, acredita-se que a elevação na demanda metabólica cardíaca associada ao uso imoderado de corticosteroides, à desregulação eletrolítica e hemodinâmica gerada pela desequilíbrio no SRAA e a redução da reserva

cardíaca estejam correlacionados aos quadros sintomáticos (RAMAN et al., 2022; VISCO et al., 2022).

5.3 Sistema gastrointestinal

O envolvimento do trato gastrointestinal na COVID-19 abrange um amplo espectro de sintomas, desde os mais comuns, como náuseas e diarreia, até os mais graves como a isquemia do intestino delgado e o sangramento gastrointestinal (SCHEMBRE, 2020; SURESH KUMAR et al., 2020). Além disso, estudos mostram que os sintomas gastroentéricos podem não só preceder os respiratórios, mas também persistir após o término de qualquer complicação a nível pulmonar (PARASA et al., 2020; SONG et al., 2020). Sendo assim, estudos sobre a imunopatogênese do SARS-CoV-2 nos órgãos que compõem o sistema digestivo são de extrema importância, bem como a caracterização das sequelas que podem ser desenvolvidas na síndrome pós-COVID-19.

No que tange à infecção pelo vírus, a isquemia é a uma das complicações digestivas mais graves e, apesar dos mecanismos que levam ao seu desenvolvimento ainda não serem claros, estudos têm sugerido que pode estar relacionada à intensa infiltração viral, via ECA2, em enterócitos e células endoteliais, levando ao aparecimento de pontos de inflamação e trombose em pequenos vasos (LOW et al., 2020). É importante ressaltar, no entanto, que a ocorrência de lesão isquêmica no trato gastrointestinal pode não estar diretamente relacionada ao histórico trombótico do paciente, conforme descrito por Low et al. (2020) num estudo de caso cujo paciente em questão apresentou isquemia gástrica e trombose de veia porta mesmo na ausência de outros fatores de risco para trombose (LOW et al., 2020).

A expressão de ECA2 está amplamente distribuída por todo o trato gastrointestinal, a partir das células epiteliais, da mucosa oral, especialmente na língua, nas células epiteliais superiores e glandulares do esôfago, na mucosa gástrica e nos enterócitos do duodeno, íleo, cólon e reto (LI et al., 2020; XU et al., 2020a; ZHANG et al., 2020a; ZOU et al., 2020). O desenvolvimento de sintomas gastrointestinais é atribuído, então, à alta expressão de ECA2 nas células da mucosa gástrica e nos enterócitos, de modo que o ataque viral e a

atribulada resposta imunológica geram aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias com potencial para dano tecidual induzindo as manifestações clínicas observadas (LOW et al., 2020; NEURATH, 2020; TIAN et al., 2020).

O receptor ECA2, expresso nas células intestinais, além de mediar a invasão viral, também regula o processo de absorção de aminoácidos, por conseguinte, alterações em sua expressão influenciam no estabelecimento de disbiose e nos processos inflamatórios (PENNINGER; GRANT; SUNG, 2021; SUÁREZ-FARIÑAS et al., 2021). Ademais, enterócitos também não somente são células-alvo para o SARS-CoV-2, como também podem funcionar de reservatório para o vírus, sendo o tempo de atividade do depósito e o impacto gerado na duração da infecção não esclarecidos completamente pela literatura (FENG; WANG; QI, 2020). Ou seja, pode-se inferir, portanto, que a colonização viral desses locais é, possivelmente, um dos fatores que contribuem para a disseminação viral e a promoção de respostas inflamatórias sistêmicas (STANIFER et al., 2020).

Paralelamente, diferentes análises têm apontado a duração prolongada de episódios de diarreia e liberação do vírus nas fezes de pacientes. No estudo retrospectivo realizado por Wei et al. (2020), com pacientes acometidos de pneumonia por SARS-CoV-2, por exemplo, observou-se que cerca de um terço deles apresentou infecção prolongada, além de diarreia com partículas virais encontradas no material fecal, mesmo após resultado negativo em amostras de nasofaringe (WEI et al., 2020). Levando isso em consideração, somado à possível detecção viral em swabs anais, mesmo após término dos sintomas citados e respiratórios, sugeriu-se, para a COVID-19, a possibilidade de transmissão fecal-oral que, embora questionada, achados de partículas virais ativas, por microscopia eletrônica de transmissão, em amostras fecais de pacientes críticos, corroboram essa hipótese (GU, 2020; XIAO et al., 2020a, 2020b).

Sob outra perspectiva, é possível a observação de que parte dos danos causados ao sistema digestivo se deve ao desbalanço da composição da microbiota do hospedeiro cuja regulação sofre influência da expressão de ECA2 (AUMPAN; NUNANAN; VILAICHONE, 2020; HASHIMOTO, 2012; VIANA; NUNES; REIS, 2020). Alterações na microbiota intestinal envolvem alterações

na composição taxonômica e limitação na diversidade de espécies comensais, levando à disbiose (DE OLIVEIRA et al., 2021; ZUO et al., 2020a). Tal desequilíbrio é caracterizado pela diminuição do número de espécies consideradas benéficas, como as do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, associada ao aumento de microrganismos típicos de infecções oportunistas, como *Actinomyces* e *Streptococcus* (CECCARELLI, 2020; GU et al., 2020). Os efeitos conjuntos dessa perda de equilíbrio geram a desregulação imunológica das mucosas e sistêmica com consequente atraso na eliminação do SARS-CoV-2 (DE OLIVEIRA et al., 2021; NALBANDIAN et al., 2021).

Nesse contexto, é importante considerar as interações regulatórias bidirecionais que existem entre os microbiomas do trato respiratório e intestinal, pois os casos clínicos de disbiose intestinal estão frequentemente associados a infecções respiratórias graves, conforme revisado por Oliveira et al. (2021). Além disso, a administração de antibióticos também pode causar disbiose e potencializar as consequências do desequilíbrio da microbiota causado pela infecção (FRANCINO, 2016; TIAN et al., 2020). Examinar o perfil de microrganismos presentes na nasofaringe, orofaringe, intestino e fezes pode ser essencial para entender melhor o papel e os mecanismos envolvidos na regulação do microbioma na COVID-19, bem como para possíveis ajustes na abordagem terapêutica a ser empregada. Essa avaliação pode fornecer achados mais interessantes se realizada não apenas durante, mas também após a resolução da infecção por SARS-CoV-2, observando indivíduos com e sem manifestações gastrointestinais e sintomas respiratórios.

Dentre os exames solicitados no contexto da COVID-19, amostras de sangue, secreções mucosas, fezes, assim como, exames de raio-X e tomografia de tórax são os mais solicitados a fim de monitorar o paciente de forma sistêmica e, sobretudo, de sua situação pulmonar (CIVIT-MASOT et al., 2020; ZHOU et al., 2020). No entanto, dada a possibilidade de danos gastrointestinais, imagens da região abdominal também podem oferecer achados particularmente importantes no monitoramento da infecção (BHAYANA et al., 2020). No estudo transversal retrospectivo realizado por Bhayana et al. (2020) as principais observações morfológicas foram as anormalidades na parede intestinal, como espessamento do intestino delgado, cólon e reto, sendo mais comum em pacientes internado

em UTI (BHAYANA et al., 2020). Em consonância a esses achados e sintomas, exames laboratoriais bioquímicos também revelam tais alterações, como é o caso da elevação dos níveis das transaminases hepáticas – aspartato e alanina transaminases, TGO e TGP, respectivamente – (DE OLIVEIRA et al., 2021; LEE; HUO; HUANG, 2020; LIN et al., 2020).

Sugere-se que os pacientes com sintomas gastrointestinais são mais propensos à doença hepática crônica e, por conseguinte, mais suscetíveis a complicações da SRAG, necessitando de ventilação mecânica e internamento em UTI (AGARWAL et al., 2020; LEE; HUO; HUANG, 2020). Sabe-se, ainda, que terapias que envolvem determinados tipos de medicamentos, podem induzir lesão hepática, como ocorre na administração indiscriminada da hidroxicloroquina e do remdesivir, por exemplo (ALEEM et al., 2021; FALCÃO, 2020).

A repetição de exames de imagem após a resolução da infecção por SARS-CoV-2 pode ser de grande valia para avaliação de possíveis sequelas nos órgãos que compõem o trato gastrointestinal. Danos na parede intestinal alteram a capacidade de absorção que, somados à perda do paladar, comum em indivíduos acometidos pela COVID-19, podem alterar os padrões alimentares causando deficiências nutricionais a curto ou médio prazo. Nesse sentido, foi proposto que o estado nutricional pode influenciar na recuperação de pacientes com COVID-19 (ZABETAKIS et al., 2020). Estudos de acompanhamento clínico no intuito de investigar o desenvolvimento de condições como a síndrome do intestino irritável e a dispepsia pós-infecção. Da mesma forma, sugere-se visitas de acompanhamento (durante e pós-infecção) daqueles indivíduos com doenças digestivas preexistentes, como a doença inflamatória intestinal (DII) a fim de verificar a possibilidade de agravamento pela COVID-19 (MAO et al., 2020; NEURATH, 2020).

Do ponto de vista do processo inflamatório no trato gastrointestinal causado pelo SARS-CoV-2, a análise histopatológica pode ser útil para avaliação de eventuais lesões teciduais. Sinais de resposta inflamatória local caracterizada pela presença de infiltração de linfócitos e plasmócitos e edema intersticial foram observados nos tecidos do estômago, duodeno e reto no estudo de Xiao et al. (2020), embora a coloração histológica (hematoxilina-eosina) não

tenha mostrado dano tecidual significativo (XIAO et al., 2020a). Por outro lado, a identificação de calprotectina e sangue oculto em amostras fecais de pacientes internados com COVID-19 corrobora a existência de inflamação e dano tecidual no trato gastrointestinal (DU et al., 2020; EFFENBERGER et al., 2020; OJETTI et al., 2020). Achados como esses sugerem que essas situações podem ser investigadas como biomarcadores de prognóstico e acompanhamento da recuperação da infecção.

Em relação à promoção de uma resposta antiviral desencadeada pelo microambiente intestinal, também é importante considerar o envolvimento tanto das células epiteliais intestinais quanto da microbiota (YEOH et al., 2021). Os principais achados imunológicos desse processo são as respostas mediadas pelo Interferon tipo III, ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ específicos e aumento da expressão de IL-1 β , IL-18 e NLRP3. Como já mencionado, no processo de disbiose intestinal há desregulação da resposta imune levando ao aumento na secreção de citocinas e quimiocinas como IFN- γ , IL-6 e CCL2, além da diminuição do número de linfócitos T reguladores e células nos pulmões e no trato gastrointestinal (DE OLIVEIRA et al., 2021; STANIFER et al., 2020). Essas citocinas fazem parte dos marcadores inflamatórios característicos da imunopatogênese observada em casos de doença grave causada por SARS-CoV-2 e, no trato gastrointestinal, podem contribuir para o estabelecimento de um estado de resposta imune hiper-responsiva caracterizado também pela tempestade de citocinas e inflamação sistêmica (FERREIRA; VIANA; REIS, 2020; PENNINGER; GRANT; SUNG, 2021; YANG et al., 2021).

Em resumo, vários aspectos da infecção gastrointestinal devem ser considerados na compreensão da síndrome pós-COVID nos órgãos afetados (ZHANG et al., 2020b). Entre esses aspectos estão observações histopatológicas, análise da diversidade taxonômica da microbioma, tanto pulmonar quanto intestinal (durante e após a doença) e investigação do perfil de expressão de marcadores imunológicos para inflamação considerando tanto a produção de citocinas quanto os mecanismos regulatórios do receptor ECA2. Ainda são poucos os estudos clínicos que esclarecem esses aspectos em indivíduos acometidos pela COVID-19, recuperados de insuficiência respiratória, mas ainda com sequelas gastroentéricas. Tais análises podem influenciar na

escolha da terapia mais adequada para a doença causada pela infecção por SARS-CoV-2.

Reforçando o ponto de que a infecção por SARS-CoV-2 pode deixar sequelas a curto, médio ou longo prazo, já existem algumas observações e relatos de disbiose persistente em indivíduos que foram acometidos pela COVID-19 e não apresentam mais sintomas respiratórios (ZUO et al., 2020b). Desse modo, a regulação do microbioma tem se mostrado um ponto tão importante que diversos estudos clínicos vêm avaliando a possibilidade do uso de probióticos para modulação e recuperação da microbiota intestinal, compondo uma alternativa terapêutica que pode auxiliar no tratamento da COVID-19 (BAUD et al., 2020; CECCARELLI, 2020; DE OLIVEIRA et al., 2021; HE et al., 2020). Destaca-se, ainda, que essa regulação no contexto terapêutico e no acompanhamento da síndrome pós-COVID-19 pode ser influenciada por aspectos como idade, sexo e comorbidades pré-existentes nos indivíduos acometidos (BUDDING et al., 2020).

A extensão das consequências do comprometimento hepático ainda está sendo estudada, mas têm-se mostrado um dos principais problemas na síndrome pós-COVID-19 (AYOUBKHANI et al., 2021).

5.4 Sistema renal

Ainda que os pulmões sejam os principais órgãos afetados pela COVID-19, os rins são os exemplos claros de órgãos extrapulmonares mais afetados ao longo do curso da doença. Em concordância, estudos têm demonstrado que, nos rins, o SARS-CoV-2 é capaz de infectar diversos tipos celulares, sendo os podócitos, as células do túbulo proximal e células endoteliais CD31⁺ as principais delas (ZHU; ZHANG; PENG, 2022). Esse perfil de infecção, possivelmente, se deve ao fato de que nas células renais supracitadas há a expressão dos receptores ECA2 e CD147, além de TMPRSS2 e FURIN que desempenham papel crucial na filtração, absorção e excreção urinária (AROCA-MARTÍNEZ et al., 2022).

Os processos que levam à patogênese renal em pacientes com COVID-19 ainda não estão totalmente esclarecidos pela comunidade científica. Contudo,

dados divulgados até o momento indicam que tais processos podem ser promovidos pela síndrome inflamatória gerada pela tempestade de citocinas, principalmente IL-6 e TNF- α , ou ainda pelos efeitos citotóxicos induzidos diretamente pelo SARS-CoV-2. Além disso, outros fatores como, principalmente, a hipóxia tecidual, infecções secundárias e nefrotoxicidade farmacológica podem contribuir para o dano renal (FAOUR, 2021). Sendo assim, os estudos mais recentes propõem que a COVID-19 e os fatores associados são responsáveis por manifestações renais adversas como, por exemplo, a lesão renal aguda (LIAKOPOULOS et al., 2022).

É válido ressaltar também que os sistemas cardiovascular e renal são diretamente afetados pelo desequilíbrio do SRAA, dessa maneira, as lesões miocárdicas, endoteliais e de coagulação citadas anteriormente podem levar a danos renais que vão da necrose tubular e cortical à presença microinfartos (ARMENTANO; CARNEIRO-RAMOS, 2022). Somado a isso, a ventilação invasiva parece ser, igualmente, desfavorável à função renal, uma vez que propicia uma série de implicações cardíacas devido ao aumento da pressão intratorácica. Como resultado, observa-se inapropriado retorno venoso, redução do débito cardíaco e sobrecarga ventricular esquerda que, agrupadas, tendem a diminuir a perfusão renal e a taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, aumentando a propensão à lesão renal aguda (MAYERHÖFER; PERSCHINKA; JOANNIDIS, 2022).

O comprometimento dos tecidos renais ocorre, sobretudo, mediante a ativação do sistema inflamatório – exacerbado pela tempestade de citocinas. Nesse contexto, relata-se a presença de infiltrados inflamatórios de macrófagos (células CD68⁺) no tubo intersticial e em regiões de necrose tubular, o acúmulo de proteínas do sistema complemento (5b-9) nos túbulos proximais e distais, além da formação e NETs com papel central no favorecimento de danos aos tecidos renais (ACKERMANN et al., 2021; DIAO, 2021). Como resultado, observa-se glomerulopatias que colapsam em necrose aguda, disfunção tromboembólica com obstrução microvascular e microinfartos renais, dentre outras nefropatias que comprometem a função do sistema (ADAPA et al., 2020; FAOUR, 2021).

A nível molecular, durante a COVID-19, os pacientes apresentam alterações nos níveis séricos de diversos marcadores bioquímicos capazes de predizer inflamação do tecido renal, dentre eles, destacam-se marcadores de dano e alteração de função, como o TIMP-2 e o IGFBP7, lesão nos túbulos proximal e distal, como o KIM-1 e o NGAL, respectivamente e perda de função renal, como é o caso da Cistatina C (SU; ZHANG; PENG, 2022; TEMIZ et al., 2022). Além desses, níveis séricos elevados de creatinina, albumina e ácido úrico, associados à avaliação de presença ou ausência de proteinúria, albumina e alfa-1-microglobulina, foram associados à lesão renal aguda e, consequentemente, a pior prognóstico da doença assim como acentuada taxa de mortalidade (CHENG et al., 2020; HUSAIN-SYED et al., 2020; STRANDBERG et al., 2020).

Na clínica médica, algumas propostas medicamentosas no tratamento do SARS-CoV-2 têm demonstrado aparente eficácia, porém, sintomas e efeitos adversos de cunho hepático e renal vêm a aparecer, como é o caso do antiviral favipiravir (HUNG et al., 2022). Outra droga envolvida nas notificações de nefrotoxicidade é a azitromicina, um antibiótico de amplo espectro abundantemente utilizado em pacientes diagnosticados com COVID-19 em várias regiões do mundo, principalmente no início da pandemia, mas que é capaz de induzir nefrite intersticial aguda (CUI et al., 2021).

Outros medicamentos antirretrovirais como o ritonavir/lopinavir, embora comprovadamente ineficazes para COVID-19, também foram amplamente utilizados e testados em casos diagnosticados, culminando em desfechos renais desfavoráveis. Ademais, a aplicação do retroviral remdesivir, aprovada para tratamento da COVID-19 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), também requer cautela, já que também está associado à indução de insuficiência renal aguda (GARCÍA-LLEDÓ et al., 2022; IZCOVICH et al., 2022; QOMARA et al., 2021).

Dizem os estudos publicados que a insuficiência renal é comum em pacientes que desenvolveram a fase grave da COVID-19 e que está associada, prevalentemente, ao mau prognóstico da doença. Em uma análise realizada por Feng et al. (2021) agrupando resultados de 17.134 com COVID-19, demonstraram que 19% estava associada à lesão renal aguda, e que 7%

necessitou de terapia renal substitutiva (FENG et al., 2021). Perfil semelhante foi encontrado por Oweis et al. (2022) numa coorte realizada na Jordânia com 1.044 pacientes, donde 25,3% desenvolveu a lesão renal aguda, e 1,8% foi encaminhado para terapia renal substitutiva (OWEIS et al., 2022).

No que diz respeito ao pós-COVID, já se sabe que a taxa de filtração glomerular pode permanecer reduzida em até 6 meses da internação não estando relacionada, necessariamente à presença, ausência ou desenvolvimento de lesão renal aguda durante a COVID-19. Em adição, sabe-se que o paralelo entre os sistemas cardiovascular e renal também está presente no pós-agudo, uma vez que a miocardite pode ser apresentar como um efeito da lesão renal aguda e a presença do diagnóstico cardiovascular um entrave para sua recuperação (MORROW et al., 2022; YENDE; PARIKH, 2021). Assim, Bansode et al. (2022), ao acompanhar pacientes 3 meses após a alta hospitalar já pontua que a evolução para doença renal crônica é elevada, condição associada por Jansen et al. (2022) a processos fibróticos promovidos pelo SARS-CoV-2, reforçando que os problemas renais relacionados à COVID-19 vão muito além dos sintomas da fase aguda da doença (BANSODE et al., 2022; JANSEN et al., 2022).

5.5 Sistema nervoso

Doenças respiratórias virais estão, frequentemente, associadas ao comprometimento neural de curto e longo prazo (BOHMWALD et al., 2018; DESFORGES et al., 2019). Sendo assim, no contexto da COVID-19, morbidades neurais de cunho neurológico e neuropsiquiátrico foram igualmente relatadas semelhante ao que foi observado em sobreviventes de infecções por outros coronavírus (KHATOON; PRASAD; KUMAR, 2022). Dentre as manifestações mais comumente descritas estão a polineuropatia desmielinizante (FILOSTO et al., 2021; UNCINI et al., 2021; ZANIN et al., 2020), cefaleia (BOLAY; GÜL; BAYKAN, 2020), ansiedade (PAZ et al., 2020), fadiga, disgeusia, anosmia, mialgia difusa, bem como, os distúrbios cerebrovasculares (FLEISCHER et al., 2021), distúrbios do sono, sintomas depressivos, déficits cognitivos e transtorno

de estresse pós-traumático (AL-ALY; XIE; BOWE, 2021; MIRFAZELI et al., 2020; TAQUET et al., 2021a, 2021b; WALITT; BARTRUM, 2021).

Os danos neuronais na COVID-19 podem culminar em comprometimento funcional e alterações comportamentais, sendo a duração (aguda ou crônica) e a reversibilidade dependentes do grau de envolvimento do sistema nervoso (VORUZ et al., 2021). Isso posto, vários mecanismos têm sido propostos para explicar os danos causados na infecção por SARS-CoV-2, sendo a neurotoxicidade do vírus, as alterações gliais, as alterações hemodinâmicas (coagulopatias, isquemias e hipóxia) a resposta inflamatória grave e/ou o conjunto de todos esses fatores as principais hipóteses (HOSP et al., 2021; SINGH, 2022). Além disso, o estresse ambiental associado ao medo da morte (PEREIRA; MEDEIROS; BERTHOLINI, 2020), ao isolamento social (GONG; ZHANG; SUN, 2021) e à insegurança devido à pandemia também contribuíram fortemente para o desencadeamento de doenças neuropsiquiátricas (ATKINSON-CLEMENT, 2021).

No que diz respeito à incidência de acidente vascular cerebral (AVC) na COVID-19, propõem-se que as coagulopatias, a intensa ativação plaquetária, o cardioembolismo e a disfunção endotelial estejam diretamente relacionados (STEIN, 2021; STRAUSS et al., 2021). Já outros sintomas como a perda do olfato, nevoeiro cerebral e o déficit de memória ainda não foram bem elucidados, contudo, sabe-se que lesões neuronais em casos de hipoxemia envolvem vários componentes de sinalização imunológicos, como citocinas, receptores do tipo Toll, NF- κ B e inflamassoma, que, associados à disfunção microvascular podem causar danos em diversas regiões do cérebro (ARIÑO et al., 2022).

Durante a pandemia do SARS-CoV-2, a ansiedade também foi um dos sintomas neurológicos mais relatados perdurando por meses e caracterizando a parte psíquica da síndrome pós-COVID-19 (AL-ALY; XIE; BOWE, 2021; HUANG et al., 2020; SANTABÁRBARA et al., 2021). Vários dados sugerem que o estresse induz alterações no metabolismo com liberação de neurotransmissores em áreas corticais e límbicas do cérebro (DADKHAH et al., 2022; DE QUERVAIN; SCHWABE; ROOZENDAAL, 2017). No caso do estresse agudo, a resposta adequada por meio do eixo neuroendócrino é essencial para a sobrevivência porém, a ativação crônica e excessiva desse mesmo eixo (como

ocorre em casos de infecções e do isolamento social) tal como em casos de neuroinflamação, podem contribuir para o desenvolvimento da ansiedade, transtorno depressivo maior e de estresse pós-traumático na COVID-19 (BEGHI et al., 2022; MALHI; MANN, 2018).

A infecção por SARS-CoV-2 aumenta o risco de desenvolvimento de distúrbios neurais mesmo naqueles pacientes que não necessitaram de hospitalização. O declínio cognitivo evidenciado em sobreviventes da COVID-19 ligado à dificuldade de concentração, à memória de curto prazo e à atenção não se correlacionam com a depressão, hospitalização, fadiga, viremia ou inflamação aguda (WOO et al., 2020). No entanto, a hospitalização, sobretudo a admissão em UTI ou o desenvolvimento de encefalopatias, tornam esse risco significativamente maior (TAQUET et al., 2021b). Nesse sentido, uma coorte que analisou 1.733 sobreviventes da COVID-19, na China, 6 meses após a hospitalização demonstrou que uma variedade de sintomas neurais foi observada meses depois ou de maneira persistente (depressão e ansiedade = 23%; dificuldade de sono = 26%; fadiga ou fraqueza muscular = 63%; distúrbio de olfato = 11% e distúrbio de paladar = 7%) (HUANG, 2021). Ainda não está claro se há infecção fornece danos ao sistema nervoso mesmo após o seu controle, todavia, alterações cerebrais microestruturais e volumétricas já foram descritas em pacientes recuperados, processos que podem ser promovidos por neuroinflamação, remielinização e neurogênese (LU et al., 2020, 2021).

O impacto real e a longo prazo da pandemia no sistema nervoso está longe de ser totalmente compreendido. Sabe-se que as infecções, assim como, a resposta imune ao patógeno podem gerar sérios danos ao sistema nervoso tanto nos primeiros anos de desenvolvimento (período fetal e infância), quanto posteriormente durante o envelhecimento (KNUESEL et al., 2014; STAFSTROM, 2022). Nos últimos vinte anos, foi possível entender como os sinais imunológicos participam do desenvolvimento da arquitetura cerebral em distúrbios como na esquizofrenia (BROWN; PATTERSON, 2011); depressão (MILLER; RAISON, 2016); doença de Alzheimer (GOLDE, 2002); doença de Parkinson (TAN et al., 2020); no autismo (PATTERSON, 2011) e outros (PRESUMEY; BIALAS; CARROLL, 2017; STOLP, 2013; TRAN; MILLER, 2003). Dados obtidos de pacientes acometidos pela COVID-19 acentuam a interação significativa entre

os sistemas endócrino, imunológico e nervoso que podem ser mais exploradas em modelos animais de infecção por SARS-CoV-2. Além disso, estudos a fim de monitorar indivíduos afetados fazendo uso de neuroimagem, testes laboratoriais e *post-mortem*, por exemplo, também podem ser promovidos.

6 CONCLUSÃO

As principais queixas após infecção por SARS-CoV-2 associadas ao aumento da disfunção de múltiplos órgãos incluem déficit respiratório, baixa capacidade de realizar exercícios, dispneia, arritmias, taquicardias, dor torácica, além de relatos de cunho neurológico e neuropsiquiátrico.

Sequelas pulmonares são desencadeadas, sobretudo, pelo dano celular e endotelial contínuo que promove a síndrome de secreção de citocinas, além de edema e hipoxemia – Síndrome respiratória aguda. Durante e posteriormente a fase aguda, essas injúrias podem evoluir para fibrose, evidenciada por opacidade em vidro fosco e consolidações, em ambos os casos, comprometendo a funcionabilidade do sistema.

O sistema cardiorrenal, acometido pela intensa variação pressórica, pelos impactos da ventilação mecânica prolongada e pelos desequilíbrios eletrolítico e hemostático, destaca-se por apresentar quadros disfuncionais, inflamatórios e fibróticos persistentes. Sendo assim, a recuperação das funções renal e cardiovascular tendem a ser lentas, principalmente, quando estão correlacionadas entre si.

A constância prolongada de diarreias e a eliminação de partículas de SARS-CoV-2 são algumas das sintomatologias observadas em relação ao trato gastrointestinal pós-COVID. Além disso, o intenso desequilíbrio imunológico, associado a antibioticoterapia de fase-aguda podem promover quadros estendidos de disbiose e de desequilíbrio na microbiota intestinal, relacionando-se, assim, com seu mau funcionamento.

Por fim, em virtude das adversidades do processo pandêmico e do tratamento intensivo, diversos sintomas psíquicos pós-agudos tendem a persistir, destacando-se a depressão, a ansiedade e a deficiência cognitiva. Para além disso, correlações entre a COVID-19 e outros distúrbios neuropsíquicos são, frequentemente, citados e devem ser melhor estudados a fim de se obter dados mais concisos.

Quanto ao tratamento, pouco ainda se sabe, porém, a administração precoce de corticosteroides parece eficaz em casos de inflamação persistente, bem como o uso de terapias anticoagulantes em seletos casos. Para mais, a

reabilitação física é altamente recomendada como combate à fadiga, e à falta de ar visando o melhoramento do condicionamento em pacientes pós fase aguda da COVID-19. Nesse sentido, além dos fatores relacionados às sequelas relatadas até o momento, considera-se importante a necessidade de vigilância em saúde pública para os casos pós-COVID-19, assim como a elaboração, aprimoramento e implantação de unidades de referência multiprofissional que visem o atendimento desses casos e a redução de demanda de novas internações por sequelas da doença.

REFERÊNCIAS

A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Disponível em:

<https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1>. Acesso em: 26 set. 2022.

ACKERMANN, M. et al. Patients with COVID-19: in the dark-NETs of neutrophils. **Cell Death & Differentiation**, v. 28, n. 11, p. 3125–3139, nov. 2021.

ADAPA, S. et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. p. 10, 2020.

AGARWAL, A. et al. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, v. 10, n. 3, p. 263–265, maio 2020.

AHMAD MALIK, J. et al. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review Of Recent Updates For Combating It. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 5, p. 3586–3599, maio 2022.

AHMED, H. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, p. 0, 2020.

AL-ALY, Z.; XIE, Y.; BOWE, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. **Nature**, v. 594, n. 7862, p. 259–264, 10 jun. 2021.

ALEEM, A. et al. Hepatic manifestations of COVID-19 and effect of remdesivir on liver function in patients with COVID. v. 0, n. 0, p. 6, 2021.

ALIPOOR, S. D.; MIRSAEIDI, M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor. **Molecular Biology Reports**, 26 jun. 2022.

AL-KURASHY, H. M. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. **International Immunopharmacology**, p. 14, 2022.

ALNIMA, T. et al. COVID-19 Coagulopathy: From Pathogenesis to Treatment. **Acta Haematologica**, v. 145, n. 3, p. 282–296, 2022.

ARIÑO, H. et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 6, p. 2827–2839, jun. 2022.

- ARMENTANO, G. M.; CARNEIRO-RAMOS, M. S. Effect of COVID-19 on cardiorenal axis: known or unknown universe? **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, p. e11932, 2022.
- AROCA-MARTÍNEZ, G. et al. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. **Irish Journal of Medical Science (1971 -)**, 14 abr. 2022.
- ARYA, R. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. **Journal of Molecular Biology**, p. 25, 2021.
- ASHRAF, U. M. et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. p. 27, 2021.
- ATKINSON-CLEMENT, C. What can we learn from Covid-19 pandemic's impact on human behaviour? The case of France's lockdown. p. 12, 2021.
- AUMPAN, N.; NUNANAN, P.; VILAICHONE, R. Gastrointestinal manifestation as clinical predictor of severe COVID-19: A retrospective experience and literature review of COVID-19 in Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). **JGH Open**, p. 6, 2020.
- AYOUBKHANI, D. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. p. 10, 2021.
- BAI, C.; ZHONG, Q.; GAO, G. F. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. **Science China Life Sciences**, v. 65, n. 2, p. 280–294, fev. 2022.
- BAILEY, A. L. et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis. v. 6, n. 4, p. 15, 2021.
- BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 3, p. 247–250, maio 2020.
- BANSODE, J. et al. Acute kidney injury in COVID-19: Clinical profile and outcome. **Indian Journal of Nephrology**, v. 32, n. 4, p. 291, 2022.
- BAUD, D. et al. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. **Frontiers in Public Health**, v. 8, p. 186, 8 maio 2020.
- BEGHI, E. et al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 5, p. 2265–2274, maio 2022.
- BHAYANA, R. et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. **Radiology**, v. 297, n. 1, p. E207–E215, out. 2020.
- BOHMWALD, K. et al. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p. 386, 26 out. 2018.
- BOLAY, H.; GÜL, A.; BAYKAN, B. COVID-19 is a Real Headache! **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 60, n. 7, p. 1415–1421, jul. 2020.

BRADLEY, B. T. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. p. 13, 2020.

BRAUN, F. et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. **The Lancet**, v. 396, n. 10251, p. 597–598, ago. 2020.

BROWN, A. S.; PATTERSON, P. H. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. **Schizophrenia Bulletin**, v. 37, n. 2, p. 284–290, 1 mar. 2011.

BUDDING, A. et al. An Age Dependent Pharyngeal Microbiota Signature Associated with SARS-CoV-2 Infection. **SSRN Electronic Journal**, 2020.

CECCARELLI, G. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 7, 2020.

CHANG, W.-T. et al. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 361, n. 1, p. 14–22, jan. 2021.

CHEN, L. et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. **Cardiovascular Research**, v. 116, n. 6, p. 1097–1100, 1 maio 2020.

CHEN, R. et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 573095, 20 jan. 2021.

CHENG, Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, v. 97, n. 5, p. 829–838, maio 2020.

CHILAZI, M. et al. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 23, n. 7, p. 37, jul. 2021.

CIVIT-MASOT, J. et al. Deep Learning System for COVID-19 Diagnosis Aid Using X-ray Pulmonary Images. **Applied Sciences**, v. 10, n. 13, p. 4640, 5 jul. 2020.

COVID-19 Map. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 14 set. 2022.

COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.

CUI, Y. et al. The clinicopathological features of drug-induced acute kidney injury—a single-center retrospective analysis. **Annals of Translational Medicine**, v. 9, n. 5, p. 400–400, mar. 2021.

- DADKHAH, M. et al. The impact of COVID-19 on diagnostic biomarkers in neuropsychiatric and neuroimmunological diseases: a review. **Reviews in the Neurosciences**, v. 33, n. 1, p. 79–92, 27 jan. 2022.
- DE OLIVEIRA, G. L. V. et al. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 635471, 24 fev. 2021.
- DE QUERVAIN, D.; SCHWABE, L.; ROOZENDAAL, B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 1, p. 7–19, jan. 2017.
- DENEGRI, A. et al. Arrhythmias in COVID-19/SARS-CoV-2 Pneumonia Infection: Prevalence and Implication for Outcomes. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 5, p. 1463, 7 mar. 2022.
- DESFORGES, M. et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? **Viruses**, v. 12, n. 1, p. 14, 20 dez. 2019.
- DIAMOND, M. S. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. **Nature Immunology**, v. 23, p. 12, 2022.
- DIAO, B. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. p. 9, 2021.
- DU, L. et al. Fecal occult blood and urinary cytology tests for rapid screening of inflammatory infection in the gastrointestinal and urological systems in patients with Coronavirus disease 2019. p. 7, 2020.
- EFFENBERGER, M. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. **Gut**, v. 69, n. 8, p. 1543–1544, ago. 2020.
- FALCÃO, M. B. Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with COVID-19. p. 3, 2020.
- FAOUR, W. H. Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies. p. 18, 2021.
- FENG, Y.-F. et al. The spatiotemporal trend of renal involvement in COVID-19: A pooled analysis of 17 134 patients. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 106, p. 281–288, maio 2021.
- FENG, Z.; WANG, Y.; QI, W. **The Small Intestine, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection: From Red Queen Effect to Probiotics**. [s.l.] LIFE SCIENCES, 10 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.preprints.org/manuscript/202003.0161/v1>>. Acesso em: 8 set. 2022.
- FERRARA, F. Renin Angiotensin System and Covid-19 Infection. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 12, n. 1, p. 4, 2022.

FERREIRA, C.; VIANA, S. D.; REIS, F. Gut Microbiota Dysbiosis–Immune Hyperresponse–Inflammation Triad in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact of Pharmacological and Nutraceutical Approaches. **Microorganisms**, v. 8, n. 10, p. 1514, 1 out. 2020.

FILOSTO, M. et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 92, n. 7, p. 751–756, jul. 2021.

FLEISCHER, M. et al. Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS-CoV-2 infection. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 14, p. 175628642199370, jan. 2021.

FRANCINO, M. P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 11, 2016.

FUNKE-CHAMBOUR, M. et al. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. **Respiration**, v. 100, n. 8, p. 826–841, ago. 2021.

GARCÍA-LLEDÓ, A. et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 35, n. 2, p. 115–130, 14 mar. 2022.

GOLDE, T. E. Inflammation takes on Alzheimer disease. **Nature Medicine**, v. 8, n. 9, p. 936–938, set. 2002.

GONG, Y.; ZHANG, L.; SUN, Y. More than just a mental stressor: psychological value of social distancing in COVID-19 mitigation through increased risk perception—a preliminary study in China. **Humanities and Social Sciences Communications**, v. 8, n. 1, p. 98, dez. 2021.

GU, J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. p. 6, 2020.

GU, S. et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 10, p. 2669–2678, 17 dez. 2020.

GUDOWSKA-SAWCZUK, M.; MROCZKO, B. The Role of Neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 Infection: Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 13, p. 2772, 24 jun. 2021.

HAMMING, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, p. 7, 2020.

HASHIMOTO, T. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. p. 7, 2012.

HE, L.-H. et al. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1388, 9 jun. 2020.

HIKMET, F. et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. **Molecular Systems Biology**, v. 16, n. 7, jul. 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, abr. 2020.

HOSP, J. A. et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. **Brain**, v. 144, n. 4, p. 1263–1276, 7 maio 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

HUANG, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. v. 397, p. 13, 2021.

HUI, D. S. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. **Thorax**, v. 60, n. 5, p. 401–409, 1 maio 2005.

HUNG, D. T. et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 120, p. 217–227, jul. 2022.

HUSAIN-SYED, F. et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 7, p. 1271–1274, 1 jul. 2020.

IZCOVICH, A. et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomised trials. **BMJ Open**, v. 12, n. 3, p. e048502, mar. 2022.

JANSEN, J. et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. **Cell Stem Cell**, v. 29, n. 2, p. 217- 231.e8, fev. 2022.

JIA, H. P. et al. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 297, n. 1, p. L84–L96, jul. 2009.

JURADO HERNÁNDEZ, J. L.; ÁLVAREZ OROZCO, I. F. COVID-19 in Children: Respiratory Involvement and Some Differences With the Adults. **Frontiers in Pediatrics**, v. 9, p. 622240, 29 mar. 2021.

KHATOON, F.; PRASAD, K.; KUMAR, V. COVID-19 associated nervous system manifestations. **Sleep Medicine**, v. 91, p. 231–236, mar. 2022.

KNUESEL, I. et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 11, p. 643–660, nov. 2014.

LAM, M. H.-B. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 22, p. 2142, 14 dez. 2009.

LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 215–220, 14 maio 2020.

LAZZERINI, P. E.; BOUTJDIR, M.; CAPECCHI, P. L. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap! **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 7–9, 7 jul. 2020.

LEAO, J. C. et al. Coronaviridae—Old friends, new enemy! **Oral Diseases**, v. 28, n. S1, p. 858–866, abr. 2022.

LEE, A. M. et al. Stress and Psychological Distress among SARS Survivors 1 Year after the Outbreak. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 52, n. 4, p. 233–240, abr. 2007.

LEE, I.-C.; HUO, T.-I.; HUANG, Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 83, n. 6, p. 521–523, jun. 2020.

LEE, S. H. et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. **Psychiatry Investigation**, v. 16, n. 1, p. 59–64, 25 jan. 2019.

LETKO, M.; MARZI, A.; MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 562–569, abr. 2020.

LI, M.-Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 45, dez. 2020.

LI, N. et al. The effects of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection on cardiovascular diseases and cardiopulmonary injuries. **Stem Cell Research**, v. 51, p. 102168, mar. 2021.

LI, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450–454, nov. 2003.

LIAKOPOULOS, V. et al. COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. **International Urology and Nephrology**, v. 54, n. 5, p. 1053–1057, maio 2022.

LIN, L. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. **Gut**, v. 69, n. 6, p. 997–1001, jun. 2020.

LIPPI, G.; WONG, J.; HENRY, B. M. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. **Polish Archives of Internal Medicine**, 31 mar. 2020.

LIU, J. et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. **Cell Discovery**, v. 7, n. 1, p. 17, dez. 2021.

LOW, S.-W. et al. Gastric ischemia and portal vein thrombosis in a COVID-19-infected patient. **Endoscopy**, v. 52, n. 12, p. E465–E466, dez. 2020.

LU, J. Y. et al. Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 With Acute Kidney Injury and Acute Cardiac Injury. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 798897, 15 fev. 2022.

LU, Y. et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. **EClinicalMedicine**, v. 25, p. 100484, ago. 2020.

LU, Y. et al. Letter response to the brain after COVID-19: Compensatory neurogenesis or persistent neuroinflammation? **EClinicalMedicine**, v. 31, p. 100687, jan. 2021.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, nov. 2018.

MAO, R. et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 5, n. 5, p. 425–427, maio 2020.

MARTINES, R. B. et al. Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 9, p. 2005–2015, set. 2020.

MAYERHÖFER, T.; PERSCHINKA, F.; JOANNIDIS, M. Akute Nierenschädigung und COVID-19: pulmorenaler Crosstalk unter massiver Inflammation. **Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin**, v. 117, n. 5, p. 342–348, jun. 2022.

MCDONALD, L. T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 320, n. 2, p. L257–L265, 1 fev. 2021.

MEISTER, T. et al. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia. **PloS One**, v. 17, n. 6, p. e0270192, 2022.

MENG, L. et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak. **Anesthesiology**, v. 132, n. 6, p. 1317–1332, 1 jun. 2020.

MICHALSKI, J. E.; KURCHE, J. S.; SCHWARTZ, D. A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? **Translational Research**, v. 241, p. 13–24, mar. 2022.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 1, p. 22–34, jan. 2016.

MIRFAZELI, F. S. et al. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 can be clustered in three distinct symptom categories. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 20957, dez. 2020.

MISTRY, P. et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 809244, 3 jan. 2022.

MOHAMMADI, A. et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. **Cureus**, 2 mar. 2022.

MOLDOFSKY, H.; PATCAI, J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. **BMC Neurology**, v. 11, n. 1, p. 37, dez. 2011.

MONTANI, D. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **European Respiratory Review**, v. 31, n. 163, p. 210185, 9 mar. 2022.

MORROW, A. J. et al. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness. **Nature Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1303–1313, jun. 2022.

MURGOLO, N. et al. SARS-CoV-2 tropism, entry, replication, and propagation: Considerations for drug discovery and development. **PLOS Pathogens**, v. 17, n. 2, p. e1009225, 17 fev. 2021.

MYALL, K. J. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 5, p. 799–806, maio 2021.

NALBANDIAN, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601–615, abr. 2021.

NEURATH, M. F. COVID-19 and immunomodulation in IBD. **Gut**, v. 69, n. 7, p. 1335–1342, jul. 2020.

NISHIGA, M. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 9, p. 543–558, set. 2020.

OJETTI, V. et al. COVID-19 and intestinal inflammation: Role of fecal calprotectin. **Digestive and Liver Disease**, v. 52, n. 11, p. 1231–1233, nov. 2020.

ONG, K.-C. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. **European Respiratory Journal**, v. 24, n. 3, p. 436–442, 1 set. 2004.

ORTEGA-BERNAL, D. et al. An approach to cellular tropism of SARS-CoV-2 through protein–protein interaction and enrichment analysis. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 9399, dez. 2022.

OWEIS, A. O. et al. Acute Kidney Injury among Hospital-Admitted COVID-19 Patients: A Study from Jordan. **International Journal of General Medicine**, v. Volume 15, p. 4475–4482, abr. 2022.

PARASA, S. et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 6, p. e2011335, 11 jun. 2020.

PASRIJA, R.; NAIME, M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. **International Immunopharmacology**, v. 90, p. 107225, jan. 2021.

PATTERSON, P. H. Maternal infection and immune involvement in autism. **Trends in Molecular Medicine**, v. 17, n. 7, p. 389–394, jul. 2011.

PAZ, C. et al. Anxiety and depression in patients with confirmed and suspected COVID -19 in Ecuador. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 74, n. 10, p. 554–555, out. 2020.

PENNINGER, J. M.; GRANT, M. B.; SUNG, J. J. Y. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. **Gastroenterology**, v. 160, n. 1, p. 39–46, jan. 2021.

PEREIRA, C.; MEDEIROS, A.; BERTHOLINI, F. O medo da morte flexibiliza perdas e aproxima polos: consequências políticas da pandemia da COVID-19 no Brasil. **Revista de Administração Pública**, v. 54, n. 4, p. 952–968, ago. 2020.

PRESUMEY, J.; BIALAS, A. R.; CARROLL, M. C. Complement System in Neural Synapse Elimination in Development and Disease. Em: **Advances in Immunology**. [s.l.] Elsevier, 2017. v. 135p. 53–79.

PUELLES, V. G. et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 6, p. 590–592, 6 ago. 2020.

QOMARA, W. F. et al. Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 Treatment: A Systematic Review. **International Journal of General Medicine**, v. Volume 14, p. 8557–8571, nov. 2021.

RAMAN, B. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. **European Heart Journal**, v. 43, n. 11, p. 1157–1172, 18 fev. 2022.

RHA, M.-S. et al. PD-1-Expressing SARS-CoV-2-Specific CD8+ T Cells Are Not Exhausted, but Functional in Patients with COVID-19. **Immunity**, v. 54, n. 1, p. 44–52.e3, jan. 2021.

SANTABÁRBARA, J. et al. Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: An updated meta-analysis of community-based studies. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 109, p. 110207, jul. 2021.

SCHEMBRE, D. Response to Integrating Gastrointestinal Bleeding Risk Scores Into Clinical Practice. **American Journal of Gastroenterology**, v. 115, n. 6, p. 960–960, jun. 2020.

SCIALO, F. et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. **Lung**, v. 198, n. 6, p. 867–877, dez. 2020.

SCOVINO, A. M. et al. SARS-CoV-2's Variants of Concern: A Brief Characterization. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 834098, 26 jul. 2022.

SEESSLE, J. et al. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, p. ciab611, 5 jul. 2021.

SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861–880, fev. 2021.

SHANG, J. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727–11734, 26 maio 2020.

SHARMA, E. et al. Sudden death in a patient with long QT syndrome presenting with an epileptic phenotype. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 25, n. 6, nov. 2020.

SHEN, Q. et al. COVID-19: systemic pathology and its implications for therapy. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 1, p. 386–408, 1 jan. 2022.

SHER, L. Post-COVID syndrome and suicide risk. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 114, n. 2, p. 95–98, 27 abr. 2021.

SINGH, D. An overview of the neurological aspects in COVID-19 infection. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, p. 9, 2022.

SINGH, M.; BANSAL, V.; FESCHOTTE, C. A Single-Cell RNA Expression Map of Human Coronavirus Entry Factors. **Cell Reports**, v. 32, n. 12, p. 108175, set. 2020.

SONG, Y. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. **Gut**, v. 69, n. 6, p. 1143–1144, jun. 2020.

SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 22, n. 4, p. e102–e107, abr. 2022.

SOUSA, L. M. M. D. et al. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, v. 1, n. 1, p. 45–54, 23 jun. 2018.

STAFSTROM, C. E. Neurological effects of COVID-19 in infants and children. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 64, n. 7, p. 818–829, jul. 2022.

STANIFER, M. L. et al. Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. **Cell Reports**, v. 32, n. 1, p. 107863, jul. 2020.

STEIN, L. K. The emerging association between COVID-19 and acute stroke. **Trends in Neurosciences**, p. 11, 2021.

STOLP, H. B. Neuropoietic cytokines in normal brain development and neurodevelopmental disorders. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 53, p. 63–68, mar. 2013.

STRABELLI, T. M. V.; UIP, D. E. COVID-19 e o Coração: C. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2020.

STRANDBERG, G. et al. Mortality after Severe Sepsis and Septic Shock in Swedish Intensive Care Units 2008-2016—A nationwide observational study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 64, n. 7, p. 967–975, ago. 2020.

STRAUSS, S. A. et al. From cellular function to global impact: the vascular perspective on COVID-19. **Canadian Journal of Surgery**, v. 64, n. 3, p. E289–E297, jun. 2021.

SU, H. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney International**, v. 98, n. 1, p. 219–227, jul. 2020.

SU, L.; ZHANG, J.; PENG, Z. The role of kidney injury biomarkers in COVID-19. **Renal Failure**, v. 44, n. 1, p. 1280–1288, 31 dez. 2022.

SUÁREZ-FARIÑAS, M. et al. Intestinal Inflammation Modulates the Expression of ACE2 and TMPRSS2 and Potentially Overlaps With the Pathogenesis of SARS-CoV-2-related Disease. **Gastroenterology**, v. 160, n. 1, p. 287–301.e20, jan. 2021.

SURESH KUMAR, V. C. et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 7, n. 1, p. e000417, maio 2020.

TAN, E.-K. et al. Parkinson disease and the immune system — associations, mechanisms and therapeutics. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 6, p. 303–318, jun. 2020.

TAQUET, M. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. **The Lancet Psychiatry**, v. 8, n. 2, p. 130–140, fev. 2021a.

TAQUET, M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. **The Lancet Psychiatry**, v. 8, n. 5, p. 416–427, maio 2021b.

TEDESCHI, S. et al. Clinical Impact of Renin-angiotensin System Inhibitors on In-hospital Mortality of Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 899–901, 28 jul. 2020.

TEMIZ, M. Z. et al. Altered kidney function induced by SARS-CoV-2 infection and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: a prospective pilot study. **Renal Failure**, v. 44, n. 1, p. 233–240, 31 dez. 2022.

TIAN, Y. et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 51, n. 9, p. 843–851, maio 2020.

TOMIDOKORO, D.; HIROI, Y. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic. **Journal of Cardiology**, v. 79, n. 4, p. 460–467, abr. 2022.

TRAN, P. B.; MILLER, R. J. Chemokine receptors: signposts to brain development and disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 6, p. 444–455, jun. 2003.

TRAN, S. et al. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. **Cells**, v. 11, n. 16, p. 2489, 11 ago. 2022.

UNCINI, A. et al. Electrophysiological features of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. **Neurophysiologie Clinique**, v. 51, n. 2, p. 183–191, mar. 2021.

VIANA, S. D.; NUNES, S.; REIS, F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities – Role of gut microbiota dysbiosis. **Ageing Research Reviews**, v. 62, p. 101123, set. 2020.

VISCO, V. et al. Post-COVID-19 Syndrome: Involvement and Interactions between Respiratory, Cardiovascular and Nervous Systems. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 3, p. 524, jan. 2022.

- VORUZ, P. et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. p. 60, 2021.
- WALITT, B.; BARTRUM, E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. **PAIN Reports**, v. 6, n. 1, p. e887, jan. 2021.
- WANG, K. et al. Dysregulation of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 and Renin-Angiotensin Peptides in SARS-CoV-2 Mediated Mortality and End-Organ Injuries. **Hypertension**, v. 79, n. 2, p. 365–378, fev. 2022.
- WEI, X.-S. et al. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 8, p. 1753- 1759.e2, jul. 2020.
- WEIDINGER, C. et al. COVID-19—from mucosal immunology to IBD patients. **Mucosal Immunology**, v. 14, n. 3, p. 566–573, maio 2021.
- WONG, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 136, n. 1, p. 95–103, 5 mar. 2004.
- WOO, M. S. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. **Brain Communications**, v. 2, n. 2, p. fcaa205, 1 jul. 2020.
- XIAO, F. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1831- 1833.e3, maio 2020a.
- XIAO, F. et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 8, p. 1920–1922, ago. 2020b.
- XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 8, dez. 2020a.
- XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 420–422, abr. 2020b.
- YANG, Y. et al. Gastrointestinal Microenvironment and the Gut-Lung Axis in the Immune Responses of Severe COVID-19. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 647508, 12 abr. 2021.
- YENDE, S.; PARIKH, C. R. Long COVID and kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 12, p. 792–793, dez. 2021.
- YEOH, Y. K. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. **Gut**, v. 70, n. 4, p. 698–706, abr. 2021.

YOU, J. et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. e150–e152, ago. 2020.

ZABETAKIS, I. et al. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1466, 19 maio 2020.

ZANIN, L. et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. **Acta Neurochirurgica**, v. 162, n. 7, p. 1491–1494, jul. 2020.

ZANZA, C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 144, 18 jan. 2022.

ZHANG, H. et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. **Gut**, v. 69, n. 6, p. 1010–1018, jun. 2020a.

ZHANG, Y. et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 127, p. 110195, jul. 2020b.

ZHANG, Y.; ZHANG, H.; ZHANG, W. SARS-CoV-2 variants, immune escape, and countermeasures. **Frontiers of Medicine**, v. 16, n. 2, p. 196–207, abr. 2022.

ZHENG, Y.-Y. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 259–260, maio 2020.

ZHOU, H. et al. Clinical and imaging findings of discharged patients with SARS-CoV-2 positive anal swab samples: a descriptive study. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 644, dez. 2020.

ZHU, Y.; CHEN, X.; LIU, X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 838011, 2 mar. 2022.

ZHU, Y.; ZHANG, X.; PENG, Z. Consequences of COVID-19 on the cardiovascular and renal systems. **Sleep Medicine**, v. 100, p. 31–38, dez. 2022.

ZIMMERMANN, P.; CURTIS, N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. **Archives of Disease in Childhood**, v. 106, n. 5, p. 429–439, maio 2021.

ZOU, X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers of Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185–192, abr. 2020.

ZUO, T. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. **Gastroenterology**, v. 159, n. 3, p. 944- 955.e8, set. 2020a.

ZUO, T. et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. **Gastroenterology**, v. 159, n. 4, p. 1302- 1310.e5, out. 2020b.