

OS EFEITOS DA CL EM OUTROS SISTEMAS CORPORAIS

Data de aceite: 01/03/2024

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Flávio dos Santos Alvarenga

Universidade Federal do Espírito Santo

Yasmin Moreto Guaitolini

Universidade Federal do Espírito Santo

Lorena Souza Castro Altoé

Universidade Federal do Espírito Santo

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio De Janeiro

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo

Íuri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo

pode afetar órgãos de outros sistemas do corpo humano, ainda que de forma menos significativa, deve ser averiguada, visando um direcionamento eficaz para a promoção do bem-estar dos indivíduos afetados.

O quadro de CL parece responder às consequências oriundas da infecção por COVID-19. O sistema renal/ urinário é um potencial alvo das respostas imunológicas anômalas. Por exemplo, estudos de revisão alertam para a relação existente entre quadros de Insuficiência Renal Aguda (IRA) associada ao quadro inflamatório da COVID-19, comprometimento que está em concordância com os casos em que há Lesão Renal Aguda (LRA) durante a fase de infecção inicial (MATSUMOTO; PROWLE, 2022; Z KEMEC; F AKGUL 2023).

Correlações da CL com o sistema gastrointestinal também se apresentam bem documentadas, especialmente, quando se leva em consideração que o SARS-Cov-2 pode afetar a microbiota intestinal (FREEDBERG; CHANG, 2022).

INTRODUÇÃO

Durante o decorrer deste livro, foi discutido como a CL afeta os sistemas neurais e cardiorrespiratórios. Entretanto, a observância de que a sintomatologia da CL

Não obstante, são relevantes as pesquisas que delineiam a combinação entre a CL e o comprometimento da fisiologia do sistema musculoesquelético. Esses estudos descrevem as possíveis origens da intolerância ao exercício, fraqueza muscular e outros sintomas (SOARES *et al.* 2022).

Dada a complexidade multissistêmica das consequências da infecção por COVID-19, o capítulo 6 apresenta uma análise abrangente dos sintomas renais, gastrointestinais e musculoesqueléticas observados na CL. Para este propósito, foram reunidos artigos que relatam casos de pacientes, além de revisões sistemáticas, a fim de fomentar a discussão desses sintomas.

SINTOMAS DA CL QUE AFETAM O SISTEMA RENAL/URINÁRIO

Dentre as estruturas e sistemas extrapulmonares, os rins são apontados como um dos órgãos com maior probabilidade de serem acometidos durante a infecção por SARS-CoV-2, podendo levar a uma perda funcional-fisiológica, (Z KEMEC; F AKGUL 2023). Isso porque, durante o período crítico, quadros em que ocorre o agravamento da Doença Renal Crônica (DRC) e LRA associados a internações, têm sido relatados na literatura como causadores de altas taxas de mortalidade e morbidade (COPUR *et al.* 2022).

O fato de os rins serem um potencial alvo de ancoragem do coronavírus está diretamente relacionado ao seu mecanismo de invasão celular, que foi bem descrito no capítulo 3. Em concordância, observa-se a presença de receptores ECA e protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) -alvos do coronavírus-, principalmente, nas células epiteliais dos túbulos proximais e ductos coletores. Não obstante, deve-se ressaltar que também se documenta a relação do receptor CD147 -ricamente presente na estrutura celular epitelial dos tubulares proximais-, como uma potencial via não convencional de entrada do vírus no corpo do hospedeiro humano (COPUR *et al.* 2022).

Na análise de revisão de Afrisham *et al.* (2022), delimitou-se que a infecção por COVID-19 é capaz de provocar uma redução de ECA2, de modo a influenciar negativamente a degradação do receptor B1 de bradicinina, (des-Arg9-BK) nos rins. Conseqüentemente, pode desencadear processos inflamatórios, trombóticos, bem como fibrose e necrose.

Os sintomas da CL que englobam o sistema renal mais descritos na literatura, são: Hematúria, condição em que há presença de urina no sangue; Necrose Tubular Aguda (NTA), que acomete indivíduos hospitalizados e, muitas vezes antecede a LRA; Extravasamento de Proteínas da Cápsula de Bowman; Alterações hemodinâmicas; Glomerulopatia colapsante (GC), um tipo de lesão glomerular; Comprometimento mitocondrial; Desequilíbrio eletrolítico e LRA (AFRISHAM *et al.* 2022; AHMADIAN *et al.* 2020).

Bowe *et al.* (2021) analisou pacientes recuperados da infecção por COVID-19 que desenvolveram complicações renais subseqüentes. Neste estudo, observou-se o acometimento acentuado na coorte de recuperados de 30 dias de COVID-19. Os indivíduos

manifestaram maiores taxas de risco para o desenvolvimento de LRA, declínio da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe), Doença Renal Crônica Terminal (DRCT), Eventos Renais Adversos Maiores (MAKE) e declínio longitudinal mais acentuado na TFGe. Nesse sentido, apesar do critério estabelecido pela OMS para classificar os indivíduos com CL, estudos como o citado apontam que há comprometimentos significativos, ainda que por um curto período de tempo após a infecção.

Em oposição, através de um estudo retrospectivo com 1.008 pacientes positivo para COVID-19, Z KEMEC e F AKGUL (2023) investigaram se o acometimento DRC poderia também se desenvolver após 6 meses em indivíduos que foram internados e que, durante o quadro de infecção aguda por COVID-19, não apresentaram lesão renal. De acordo com a pesquisa, não foi possível afirmar que esses pacientes acometidos pela COVID-19 desenvolveram comprometimento renal. Apesar disso, Copur *et al.* (2022) descrevem que foram encontradas na literatura evidências bem documentadas acerca de indivíduos que não apresentaram LRA na fase crítica, mas desenvolveram um declínio na função renal após um período de 6 a 12 meses. Dessa maneira, pode-se inferir que a compreensão sobre tais quadros parece incerta.

Estudos de coorte retrospectivo multicêntrico, realizados em pacientes hospitalizados, sugerem que o desenvolvimento de LRA durante a infecção por COVID-19 foi decisivo, tanto em termos de internações hospitalares, como em tempo de internação, risco de apresentar o quadro de tempestades de citocinas (ver cap. 3) e maior risco de mortalidade (KANBAY *et al.* 2021). Ahmadian *et al.* (2020) pondera que a LRA, associada à infecção por SARS CoV-2 pode ter sua decorrência explicada por respostas imunológicas anormais, como a tempestade de citocinas, síndrome de ativação de macrófagos e linfopenia (ver capítulo 3).

Tendo em vista que a COVID-19 influencia, diretamente, na fisiologia da ECA2, deve-se averiguar que essa relação é especialmente prejudicial ao equilíbrio do SRAA (ver capítulo 3). Nesse sentido, deve-se ponderar que os acometimentos decorrentes da infecção por COVID-19 podem ser oriundos diretos da infecção local de podócitos renais e células tubulares proximais, mas também podem ser gerados por alterações relacionadas à via da ECA2 (AHMADIAN *et al.* 2020).

Através da análise de um estudo de revisão, COPUR *et al.* (2022) enfatizam que o entendimento adequado de como ocorre o envolvimento renal na infecção por SARS CoV-2 necessita do acompanhamento padronizado dos pacientes, com avaliações através

“...de biópsia, análise da urina, medição de creatinina sérica e cistatina C, taxa de filtração glomerular medida diretamente e avaliação da função tubular através de β 2 urinário - medições de microglobulina.” COPUR *et al.* (2022)

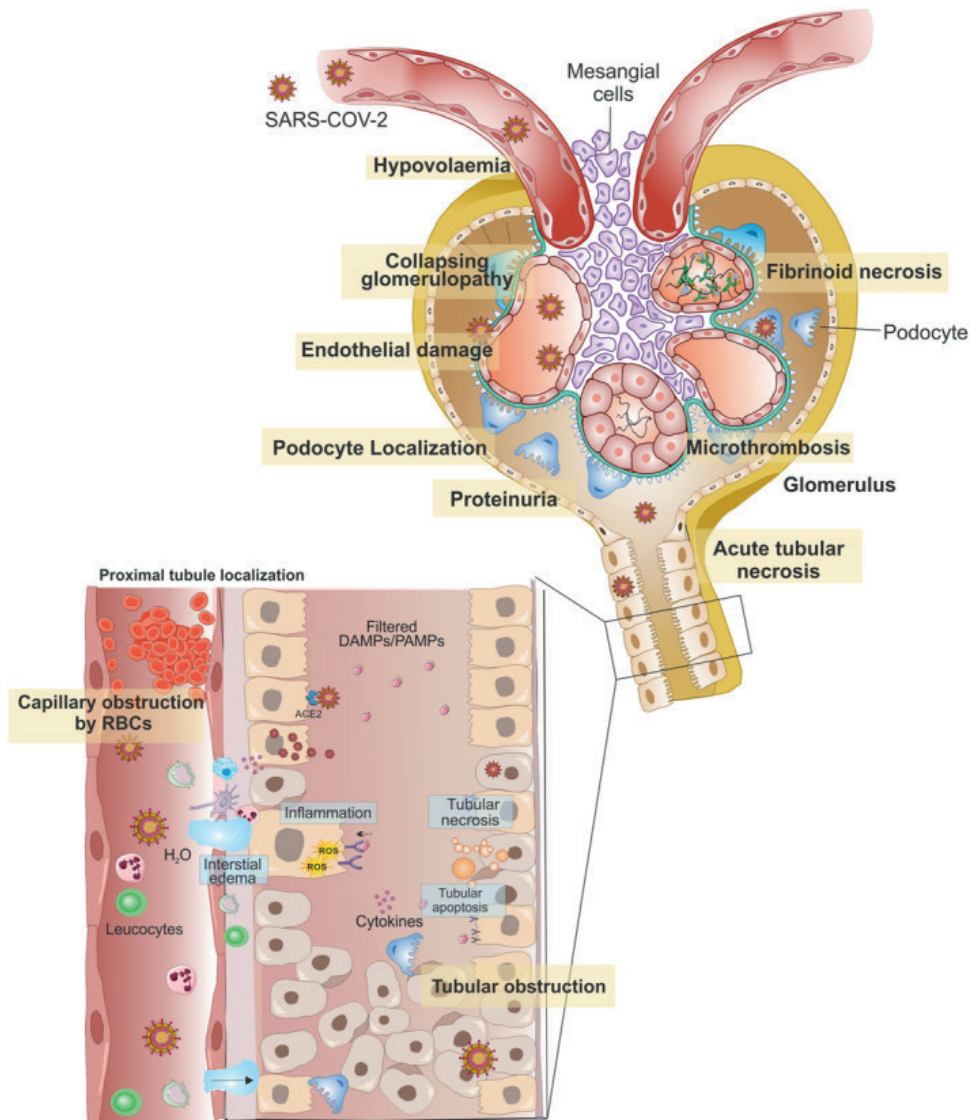


Figura 1: A infecção direta do SARS-CoV-2 nas estruturas tubulares renais e podócitos explica os casos em que pacientes desenvolvem IRA durante a fase inicial da COVID-19.

Fonte: (AHMADIAN *et al.* 2020).

SINTOMAS DA CL QUE AFETAM O SISTEMA GASTROINTESTINAL

No estudo de revisão conduzido pela equipe de Andrade *et al.* (2021), foram examinados indivíduos impactados pela COVID-19. O estudo destacou que sintomas como dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, anorexia, falta de apetite e constipação foram os mais comumente relatados. Tais sintomas indicam a capacidade do SARS-CoV-2 de ocasionar alterações fisiológicas no trato gastrointestinal (HAN *et al.* 2020; PAN *et al.*

2020). O dano intestinal provocado pela infecção pelo SARS-CoV-2 foi documentado por meio de procedimentos de autópsia e biópsia, os quais revelaram a ocorrência de dilatação segmentar e estenose alternadas no intestino delgado de um paciente com COVID-19 (LIU *et al.* 2020).

A presença de sintomas gastrointestinais não só sinaliza inflamação ou danos ao intestino, mas também a perda da integridade da barreira intestinal e da alteração da microbiota. Esses eventos provocam a ativação de células imunes tanto inatas quanto adaptativas e desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea. Esse processo subsequente pode iniciar um estado inflamatório sistêmico (GOLONKA *et al.* 2020). Em conjunto, essa inflamação coordenada tem potencial de desencadear uma resposta imunológica que, em certas circunstâncias, ocasiona danos mais acentuados do que a própria ação viral (VILLAPOL, 2020).

A elevada expressão de ECA2 no trato intestinal confere uma considerável suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2 no intestino delgado e no cólon (CARFI *et al.* 2020). Na pesquisa conduzida por Xiao *et al.* (2020) foi realizada uma endoscopia gastrointestinal em um paciente com COVID-19, que mostrou evidentes danos à mucosa esofágica. Outrossim, o exame histológico revelou uma infiltração de plasmócitos e linfócitos na lâmina própria do estômago, duodeno e reto. Esses resultados sugerem que a infecção viral pode desencadear uma resposta inflamatória no intestino (LIANG *et al.* 2020; XIAO *et al.* 2020). Adicionalmente, observou-se um aumento da calprotectina fecal, um biomarcador fecal indicativo de inflamação intestinal, expressado pelos neutrófilos granulócitos. Essa elevação foi acompanhada por uma resposta sistêmica de IL-6. (EFFENBERGER *et al.* 2020).

Um estudo de Zhang *et al.* (2020) destacou que a expressão mais frequente de ECA2 ocorre no íleo e no cólon, em comparação com o pulmão, especialmente nos enterócitos absorptivos dessas regiões. Essa descoberta oferece uma explicação potencial para a diarreia frequentemente observada em pacientes com COVID-19 (ZHANG *et al.* 2020). Estudos com organóides intestinais humanos, os chamados “mini-intestinos”, destacaram a replicação vigorosa do SARS-CoV-2 nos enterócitos, que resultou na produção de partículas virais infecciosas no intestino. Além disso, a entrada direta do vírus causou danos às células endoteliais e ativou vias inflamatórias e pró-trombóticas em diversos órgãos, incluindo intestino delgado (ACKERMANN *et al.* 2020; GUPTA *et al.* 2020; LAMERS *et al.* 2020).

Uma outra explicação proposta para a patogênese intestinal da COVID-19 envolve a interferência do SARS-CoV-2 na absorção do triptofano, dado que esse processo requer a presença de ECA2 intestinal para regular a expressão de transportadores neutros de aminoácidos. A possível interferência viral nesse mecanismo molecular pode resultar em uma absorção comprometida do triptofano e susceptibilidade à inflamação no trato gastrointestinal (MA; CONG; ZHANG, 2020). E, embora sejam necessários mais estudos, a

identificação de disbiose microbiana intestinal em alguns pacientes com COVID-19 enfatiza a relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e as mudanças na composição da microbiota (XU *et al.* 2020).

Em casos de COVID-19 leve a moderada, a detecção persistente do RNA fecal do SARS-CoV-2 10 meses após o diagnóstico, foi associada positivamente a condições gastrointestinais em casos de CL, conforme demonstrado por Natarajan *et al.* (2022). Essa correlação foi corroborada por estudos adicionais, incluindo Zollner *et al.* (2022) e Upadhyay *et al.* (2023). Vale ressaltar que, a presença de sintomas digestivos, em particular a ocorrência de diarreia durante a fase aguda da infecção, está associada a uma maior probabilidade de detecção positiva do RNA viral nas fezes, além de estar relacionada a uma carga viral mais elevada de RNA do SARS-CoV-2 (CHEUNG *et al.* 2020). Inclusive, a presença do vírus nas fezes **é notável** e afetou quase metade (48,1%) dos pacientes com COVID-19, sendo especialmente relevante se considerarmos que 70,3% dos pacientes com amostras respiratórias negativas apresentam amostras fecais positivas para SARS-CoV-2 (DHAR E MOHANTY, 2020; PAN *et al.* 2020; XIAO *et al.* 2020).

Grande parte dos estudos que exploram as sequelas gastrointestinais após a infecção por SARS-CoV-2 focam em indivíduos hospitalizados, com um seguimento de curta duração, geralmente de alguns meses, e uma restrição na gama de resultados relacionados ao trato gastrointestinal (AYOUBKHANI *et al.* 2021; DAUGHERTY *et al.* 2021; GHOSHAL *et al.* 2022; HUANG *et al.* 2021). Nos estudos de Weng *et al.* (2021), pacientes com CL acompanhados por 90 dias apresentaram perda de apetite (24%), náusea (18%), refluxo ácido (18%), diarreia (15%) e distensão abdominal (14%), com menos de 10% relatando arrotos, vômitos e fezes com sangue. Esses sintomas podem surgir após um período específico ou mesmo meses após a infecção inicial. Nesse cenário, observou-se uma relação entre a CL e a microbiota do trato alimentar.

A microbiota intestinal constitui um ecossistema diversificado de microrganismos, tais como bactérias, fungos, protozoários e vírus, que residem no trato gastrointestinal dos mamíferos (BARKO *et al.* 2018). Novas evidências sublinham a relevância do microbioma intestinal na CL, com destaque para a disbiose intestinal, caracterizada por uma perturbação no equilíbrio microbiano. Essa disbiose foi identificada em alguns indivíduos, e indica uma possível correlação entre as mudanças no microbioma e a persistência dos sintomas de longo prazo associados à COVID-19 (LIU *et al.* 2022).

Diferentes estudos sugerem que as mudanças no microbioma oral e intestinal podem permanecer mesmo após a recuperação (Figura 2) (ZHANG *et al.* 2022; PAINE *et al.* 2022). Resultados de um estudo anterior sobre a COVID-19 relataram variações na microbiota de indivíduos com a doença. Alterações em *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Roseburia* e *Bifidobacterium* foram identificados no intestino e, *Leptotrichia*, *Streptococcus* e *Actinobacillus* na cavidade oral (ZHANG *et al.* 2022; PAINE *et al.* 2022).

Ao analisar a composição da microbiota intestinal em diferentes fases da COVID-19, os pesquisadores observaram que a presença reduzida de bactérias benéficas persiste mesmo após a eliminação do SARS-CoV-2 e a resolução dos sintomas respiratórios (Figura 1). Apesar do aumento gradual durante a recuperação, a abundância total da flora permanece inferior à observada em indivíduos saudáveis. Isso pode contribuir para o desenvolvimento de complicações gastrointestinais persistentes até 30 dias após a eliminação do vírus (ZUO *et al.* 2020; YEOH *et al.* 2021).

Nos estudos de Cheng *et al.* 2022, os indivíduos afetados exibiram um aumento de espécies patogênicas oportunistas, como *Bacteroides*, *Corynebacterium* e *Streptococcus*, em comparação aos controles saudáveis. Paralelamente, a presença reduzida de bactérias produtoras de butirato, reconhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias - como *Dialister*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira* e *Ruminococcus* - foi observada nos pacientes com COVID-19. Alterações envolvendo principalmente *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* e *Faecalibacterium prausnitzii* no intestino, e *Leptotrichia*, *Prevotella* e *Fusobacterium* na cavidade oral também foram observadas (GAO *et al.* 2021; LIU *et al.* 2022; YEAH *et al.* 2021; ZUO *et al.* 2020).

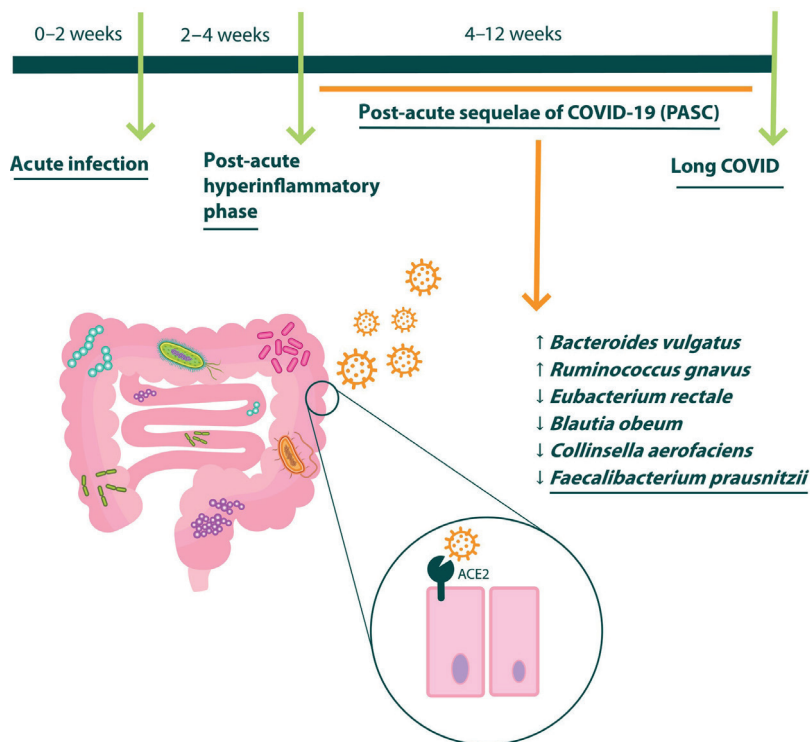


Figura 2: Por meio de sequenciamento metagenômico *shotgun*, uma recente investigação revelou que a composição do microbioma intestinal em pacientes com CL estava enriquecida com espécies de bactérias como *Bacteroides vulgatus* e *Ruminococcus gnavus*, enquanto apresentava uma diminuição de *E. rectale*, *Blautia obeum*, *C. aerofaciens* e *F. prausnitzii* seis meses após a hospitalização

Fonte: LIU *et al.* 2022; MASIR; SHIRVALILOO, 2022.

A disbiose na microbiota intestinal provoca modificações nos perfis metabólicos do intestino. Por exemplo, o aumento da abundância de *Blautia*, *Dorea*, *Parabacteroides* e *Streptococcus* resultou na regulação positiva de moléculas lipídicas importantes para a replicação e disseminação viral (YAN *et al.* 2019). Por fim, a redução da diversidade microbiana esteve associada a um mau prognóstico em pacientes com COVID-19 (YAN *et al.* 2019). Outrossim, Junior *et al.* 2022 salientam que o uso indiscriminado de antibióticos durante a pandemia também favoreceu o desbalanço de bactérias, em particular de *Bifidobacterium* e *Akkermansia*.

Zhang *et al.* 2023 conduziram uma investigação prospectiva de acompanhamento com o objetivo de avaliar os sintomas de longo prazo e os índices clínicos de pacientes recuperados um ano após sua alta. Os autores identificaram uma redução das bactérias comensais benéficas em indivíduos recuperados - *Eubacterium_hallii*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Coprococcus* e *Eubacterium_ventriosum_group* -. Essas bactérias são conhecidas por serem produtoras de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFAs). Esses SCFAs estão envolvidos na regulação do sistema imunológico e podem influenciar condições pulmonares, através do eixo intestino-pulmão, e psiquiátricas, resultado do desequilíbrio do eixo intestino-cérebro (RATAJCZAK *et al.* 2019; SUBLETTE *et al.* 2021; TIAN *et al.* 2019).

Tais condições ocorrem devido a importância dos SCFAs na manutenção da barreira intestinal. Para que ela esteja saudável é preciso que haja um equilíbrio entre os SCFAs e as demais bactérias intestinais. Quando ocorre disbiose devido a uma inflamação crônica, a permeabilidade da barreira intestinal é comprometida, permitindo a translocação de muitas bactérias para o lúmen intestinal. Isso resulta em uma elevação na taxa de mediadores imunológicos. Esse desequilíbrio pode ativar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), o que, por sua vez, levará a um aumento na taxa de cortisol, conhecido como o hormônio do estresse (SIMPSON *et al.* 2020).

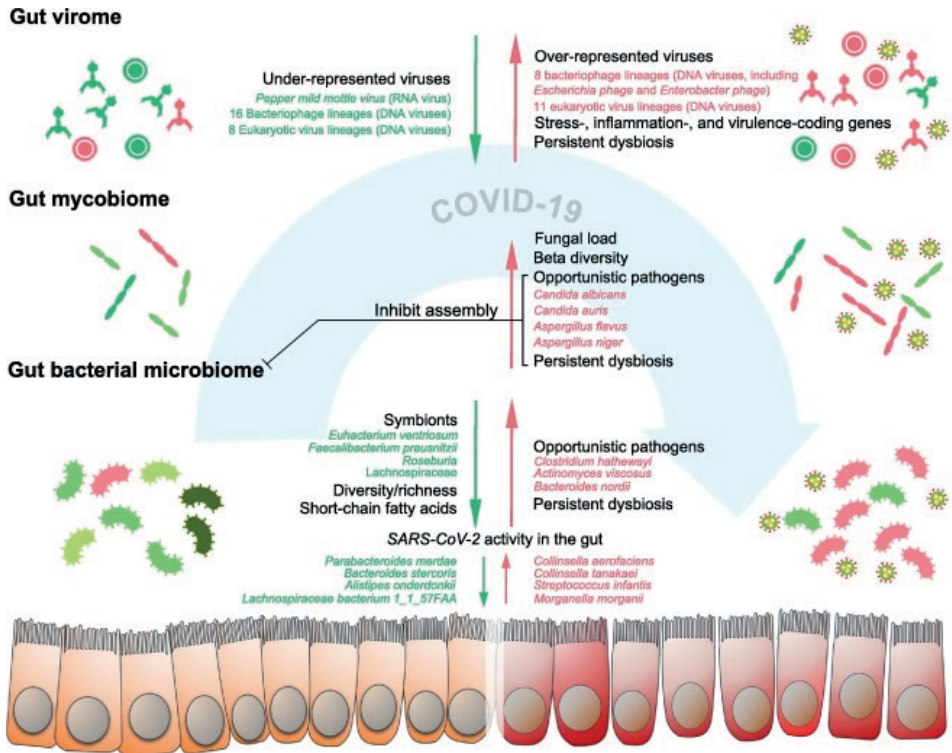


Figura 3: A infecção por SARS-CoV-2 gera repercussões importantes na microbiota intestinal e pode desencadear uma potencial tempestade de citocinas e aumentar a susceptibilidade a infecções secundárias por patógenos. As características do microbioma bacteriano intestinal durante a COVID-19 revelam uma acentuada redução na diversidade e riqueza, persistindo a disbiose mesmo após a resolução da doença. No microbioma associado à COVID-19, destaca-se um aumento na carga fúngica fecal e isso pode indicar a instabilidade ao longo do tempo e alterações persistentes pós-recuperação. A presença de infectividade do SARS-CoV-2 no intestino contribui para a eliminação tardia do vírus, mantendo a disbiose no viroma intestinal após a recuperação.

Fonte: ZUO *et al.* 2021

Um acompanhamento de seis meses conduzido por Liu *et al.* (2022) evidenciou diferenças notáveis na composição da microbiota intestinal entre pacientes com CL e aqueles sem a síndrome. A microbiota dos pacientes sem CL assemelhou-se à dos controles saudáveis, ao passo que a dos pacientes com CL apresentou distinções significativas ao completar seis meses. Adicionalmente, os pacientes com CL demonstraram uma diminuição na diversidade e riqueza bacteriana em relação aos indivíduos saudáveis.

Atualmente, diversos estudos apontam para o uso probióticos para aprimorar a saúde intestinal e o fortalecimento da função imunológica (SUEZ *et al.* 2019). No contexto da COVID-19, esses efeitos são especialmente promissores na recuperação da infecção (ZHAO *et al.* 2022). Lau *et al.* 2023 realizaram um estudo duplo-cego randomizado em pacientes com CL por 6 meses. Os autores utilizaram o SIM01 - formulação composta por cepas selecionadas de Bifidobacterium e prebióticos específicos -. O desfecho inicial

indicou uma melhora nos sintomas persistentes, não apenas gastrointestinais, mas também nas sequelas referentes a outros órgãos.

Hilpert e Mikut (2021) postularam que alterações de longo prazo na microbiota intestinal podem impulsionar ou contribuir para alguns sintomas vistos na CL, particularmente fadiga, dor nas articulações e diarreia. No entanto, fica evidente a necessidade de mais investigações para aprofundar a possível ligação entre o microbioma intestinal e a CL. Se tal relação for identificada, intervenções na alimentação, incluindo o uso de prebióticos e probióticos podem ser consideradas como parte integrante do plano terapêutico.

SINTOMAS DA CL QUE AFETAM O SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Uma tendência também observada nos artigos científicos produzidos durante a pandemia de COVID-19 foi em relação ao acometimento do sistema musculoesquelético. A partir de análises dos quadros descritos, foi possível verificar que múltiplos fatores corroboram para os prejuízos musculoesqueléticos, particularmente quadros de internações prolongadas com ventilação mecânica (DISSER *et al.* 2020). Dessa forma, nota-se que as manifestações musculoesqueléticas estão descritas tanto durante a fase aguda de infecção, quanto nos pacientes com CL (SOARES *et al.* 2022).

No estudo observacional prospectivo de Van Den Borst *et al.* (2020) para análise de pacientes recuperados de COVID-19 após 3 meses da infecção, dos 124 pacientes submetidos a análises de confinamento durante o exercício, 22% desempenharam capacidade de exercício reduzida e 19% apresentaram baixo Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG). Esses sintomas refletem diretamente aspectos como a Qualidade de Vida (QV), a qual também foi especulada e foi considerada ruim em 72% dos indivíduos avaliados. Ademais, os autores da pesquisa também documentaram que 64% dos investigados apresentaram comprometimento funcional, enquanto 69% manifestaram fadiga (VAN DEN BORST *et al.* 2020).

Discute-se na literatura que o descondicionamento muscular é outro fator a ser considerado no estudo dos pacientes com CL. Isso porque, os indivíduos que passaram por estados muito debilitantes, como os que tiveram o agravante do uso da ventilação mecânica, são os mais propensos a diminuir o uso muscular, o que ocasiona a ocorrência de atrofiamentos. Essas situações desencadeiam alterações nas propriedades contráteis dos músculos e prejudicam o metabolismo corpóreo (SOARES *et al.* 2022).

Com a finalidade de estudar os acometidos pela CL portadores de sequelas no sistema musculoesquelético, pode-se observar através da literatura que são utilizados métodos que objetivam o cálculo das medidas de função pulmonar, tomografia computadorizada e raios X. Também pode-se estimar o condicionamento físico por meio dos testes de caminhada e medições de massa corpórea, conforme feito por VAN DEN BORST *et al.* (2020).

Atualmente, o tratamento para indivíduos com essas sequelas da CL ainda é obscuro. Entretanto, é importante ponderar que, ensaios clínicos randomizados, como os de MCNARRY *et al.* (2022), apontam para os benefícios de se utilizar treinamentos condicionantes físicos, focando na melhoria da eficiência inspiratória muscular.

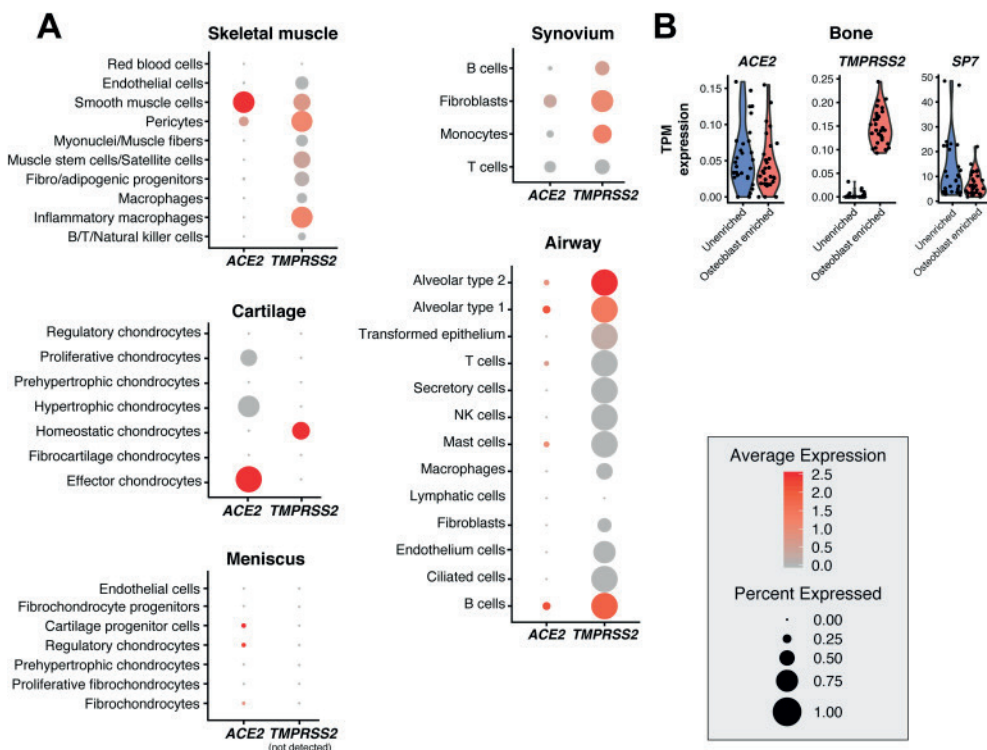


Figura 4: Dados obtidos pelo sequenciamento de RNA unicelular demonstrando o percentual de expressão gênica de *ECA2* e *TMPRSS2* em cada uma das estruturas celulares do sistema musculoesquelético.

Fonte: DISSER et al. 2020.

CONCLUSÃO

Diante do cenário exposto, pondera-se que a avaliação do amplo espectro de sintomas da CL passa pela investigação minuciosa das origens desses sintomas. As sequelas extrapulmonares, ainda que menos relatadas, são cruciais para o entendimento de como a COVID-19 afetou os infectados. Acometimentos renais, distúrbios intestinais e descondicionamento físico são algumas dessas sequelas que ultrapassam o domínio trato respiratório. Investiga-se a maneira correta de se padronizar os estudos, assim como os possíveis tratamentos. Dessa forma, é imprescindível a realização de uma investigação profunda das causas da CL, a fim de que se possa propor tratamentos mais assertivos aos sintomas a ela associados.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, Maximilian et al. **Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19**. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 2, p. 120-128, 2020.

AFRISHAM, Reza et al. **Renal, cardiac, neurological, cutaneous and coagulopathic long-term manifestations of COVID-19 after recovery; A review**. *Epidemiology & Infection*, v. 150, p. e208, 2022.

AHMADIAN, Elham et al. **Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms**. *Reviews in medical virology*, v. 31, n. 3, p. e2176, 2021.

ATARASHI, Koji et al. **Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation**. *Science*, v. 358, n. 6361, p. 359-365, 2017.

AYOUBKHANI, Daniel et al. **Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study**. *BMJ*, v. 372, 2021.

BOWE, Benjamin et al. **Kidney outcomes in long COVID**. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 32, n. 11, p. 2851-2862, 2021.

CARFÌ, Angelo et al. **Persistent symptoms in patients after acute COVID-19**. *Jama*, v. 324, n. 6, p. 603-605, 2020.

CHEUNG, Ka Shing et al. **Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis**. *Gastroenterology*, v. 159, n. 1, p. 81-95, 2020.

COPUR, Sidar et al. **Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know?**. *Journal of nephrology*, v. 35, n. 3, p. 795-805, 2022.

DAUGHERTY, Sarah E. et al. **Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study**. *BMJ*, v. 373, n. 1098, 2021.

DHAR, Debojyoti; MOHANTY, Abhishek. **Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications**. *Virus research*, v. 285, p. 198018, 2020.

DISSER, Nathaniel P. et al. **Musculoskeletal consequences of COVID-19. The Journal of bone and joint surgery**. *American volume*, v. 102, n. 14, p. 1197, 2020.

FERREIRA-JUNIOR, Alexandre Soares et al. **Detection of intestinal dysbiosis in post-COVID-19 patients one to eight months after acute disease resolution**. *International journal of environmental research and public health*, v. 19, n. 16, p. 10189, 2022.

FREEDBERG, Daniel E.; CHANG, Lin. **Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it**. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 38, n. 6, p. 555-561, 2022.

GAO, Ming et al. **Characterization of the human oropharyngeal microbiomes in SARS-CoV-2 infection and recovery patients**. *Advanced Science*, v. 8, n. 20, p. 2102785, 2021.

- GHOSHAL, Uday C. et al. **Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case–control study**. *Journal of gastroenterology and hepatology*, v. 37, n. 3, p. 489-498, 2022.
- GUPTA, Aakriti et al. **Extrapulmonary manifestations of COVID-19**. *Nature medicine*, v. 26, n. 7, p. 1017-1032, 2020.
- HAN, Chaoqun et al. **Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes**. *The American journal of gastroenterology*, v. 115, n. 6, p. 916-923, 2020.
- HUANG, Chaolin et al. **Consecuencias a los 6 meses de COVID-19 en pacientes dados de alta del hospital: un estudio de cohorte**. *The lancet*, v. 397, p. 01-04, 2021.
- KANBAY, Mehmet et al. **Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients**. *International urology and nephrology*, v. 54, n. 5, p. 1097-1104, 2022.
- LAMERS, Mart M. et al. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes**. *Science*, v. 369, n. 6499, p. 50-54, 2020.
- LIU, Qin et al. **Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome**. *Gut*, v. 71, n. 3, p. 544-552, 2022.
- MA, Chunxiang; CONG, Yingzi; ZHANG, Hu. **COVID-19 and the digestive system**. *The American journal of gastroenterology*, v. 115, n. 7, p. 1003-1006, 2020.
- MATSUMOTO, Kenki; PROWLE, John R. **COVID-19-associated AKI**. *Current Opinion in Critical Care*, v. 28, n. 6, p. 630, 2022.
- MCNARRY, Melitta A. et al. **Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial**. *European Respiratory Journal*, v. 60, n. 4, 2022.
- NATARAJAN, Aravind et al. **Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection**. *Med*, v. 3, n. 6, p. 371-387. e9, 2022.
- PAINE, Suman Kalyan et al. **Temporal dynamics of oropharyngeal microbiome among SARS-CoV-2 patients reveals continued dysbiosis even after Viral Clearance**. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, v. 8, n. 1, p. 67, 2022.
- PAN, Lei et al. **Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study**. *The American journal of gastroenterology*, v. 115, n. 5, p. 766-773, 2020.
- SILVA ANDRADE, Bruno et al. **Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms**. *Viruses*, v. 13, n. 4, p. 700, 2021.
- SIMPSON, Carra A. et al. **The gut microbiota in anxiety and depression—A systematic review**. *Clinical psychology review*, v. 83, p. 101943, 2021.

- SOARES, Madu N. et al. **Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19.** *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, v. 13, n. 1, p. 11-22, 2022.
- UPADHYAY, Vaibhav et al. **Mild SARS-CoV-2 infection results in long-lasting microbiota instability.** *mBio*, v. 14, n. 4, p. e00889-23, 2023.
- VAN DEN BORST, Bram et al. **Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 5, p. e1089-e1098, 2021.
- WEICHENG, Liang; ZHIJIE, Feng; SHITAO, Rao. Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. **Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus.** *Gut*, v. 69, p. 1141-3, 2020.
- WENG, Jingrong et al. **Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19.** *The lancet Gastroenterology & hepatology*, v. 6, n. 5, p. 344-346, 2021.
- XIAO, Fei et al. **Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2.** *Gastroenterology*, v. 158, n. 6, p. 1831-1833. e3, 2020.
- XU, Kaijin et al. **Management of COVID-19: the Zhejiang experience.** *Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Zhejiang University*. *Medical sciences*, v. 49, n. 2, p. 147-157, 2020.
- YEOH, Yun Kit 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, 2021.
- Z KEMEC; F AKGUL. **Are patients with Covid-19 at risk of long-term chronic kidney disease?** *Nigerian Journal of Clinical Practice*, v. 26, n. 3, p. 341–341, 1 jan. 2023.
- ZHANG, Fen et al. **Prolonged impairment of short-chain fatty acid and L-isoleucine biosynthesis in gut microbiome in patients with COVID-19.** *Gastroenterology*, v. 162, n. 2, p. 548-561. e4, 2022.
- ZHANG, Hao et al. **The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes.** *BioRxiv*, v. 69, n. 6, p. 1010–1018, 2020.
- ZOLLNER, Andreas et al. **Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases.** *Gastroenterology*, v. 163, n. 2, p. 495-506. e8, 2022.
- ZUO, Tao et al. **Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization.** *Gastroenterology*, v. 159, n. 3, p. 944-955. e8, 2020.