



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

LARISSA GURGEL MOTA SARAIVA

**Avaliação dos sintomas gastroduodenais, integridade da barreira mucosa e inflamação
duodenal em pacientes com COVID-19.**

**FORTALEZA
2023**

LARISSA GURGEL MOTA SARAIVA

AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS GASTRODUODENAIIS, INTEGRIDADE DA
BARREIRA MUCOSA E INFLAMAÇÃO DUODENAL EM PACIENTES COM
COVID-19

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Marcellus Henrique
Loiola Ponte de Souza

FORTALEZA

2023

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

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

S246a Saraiva, Larissa Gurgel Mota.

Avaliação dos sintomas gastroduodenais, integridade da barreira mucosa e inflamação duodenal em pacientes com COVID-19. / Larissa Gurgel Mota Saraiva. – 2023.
130 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza .

1. COVID-19. 2. Síndrome pós-COVID aguda. 3. Sintomas gastroduodenais. 4. Integridade da barreira duodenal. 5. Citocinas inflamatórias. I. Título.

CDD 610

LARISSA GURGEL MOTA SARAIVA

AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS GASTRODUODENAIIS, INTEGRIDADE DA
BARREIRA MUCOSA E INFLAMAÇÃO DUODENAL EM PACIENTES COM
COVID-19

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza
Universidade Federal do Ceará - UFC (Orientador)

Prof. Dr. Miguel Ângelo Nobre e Souza
Universidade Federal do Ceará – UFC (Membro Interno)

Prof. Dra. Marília Lage Alencar
Secretaria da Saúde do Ceará - SESA (Membro Externo)

Prof. Dr. Jeová Keny Baima Colares
Universidade de Fortaleza - UNIFOR (Membro Externo)

Prof. Dr. Jand Venes Rolim Medeiros
Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr (Membro Externo)

*A **Deus**, que me guiou durante toda a trajetória,
sem Ele nada seria possível.*

*Ao meu esposo **Jardel**, por todo amor,
tranquilidade e companheirismo durante esse
desafio. Amo você.*

*Aos meus filhos **Pedro e Ester**, vocês são a
minha força, vida e amor incondicional.*

*Aos meus pais, **Zedequio e Neuma**, que sempre
acreditaram na educação dos filhos.*

*Ao meu irmão **Lucas** e todos os familiares por
intercederem pelos meus caminhos.*

A vocês, eu dedico!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Pontes de Souza**, pela confiança, paciência, apoio, disponibilidade e leveza. Obrigada por me guiar desde o mestrado, pelos ensinamentos éticos, profissionais e científicos durante esse tempo, tornando assim, para mim, um modelo de profissional a ser seguido.

A minha amiga e **Prof. Dra. Suliana Mesquita Paula**, agradeço muito por sua amizade e por ter acreditado na minha capacidade, me ensinado os experimentos, por toda a paciência em vários momentos dessa pesquisa, principalmente na elaboração dos resultados. Obrigada por não ter soltado a minha mão.

A minha amiga e chefe **Prof. Dra. Érika Gondim**, por me incentivar na carreira acadêmica, por sempre dar um jeito para que eu conseguisse conciliar emprego e mestrado/doutorado, por ser minha referência profissional na enfermagem. Muita obrigada por sua amizade e parceria.

Aos **membros da banca examinadora**, pelas valiosas contribuições e disponibilidade.

A **Dra. Maria Airtes Vitorio**, como representante do Hospital Universitário Walter Cantídio, por nos permitir realizar esse trabalho e a todos os funcionários das unidades 2A e 2B pela receptividade.

A todos os alunos que trabalharam diretamente comigo: **Humberto Filho, Thiago Menezes, Maria Klayre, Isabela Caldas, Daylana, Thiago Andrade, Quésia Lederhos, Roney Reis, Kerolayne Melo**, obrigada por toda a ajuda e tempo desperdiçado.

A todos os **pacientes** que mesmo durante a internação, muitas vezes passando por dias difíceis, foram disponíveis e colaborativos com a pesquisa.

A todos os membros do **Laboratório do Estudo da Fisiofarmacologia Gastrintestinal (LEFFAG)**.

Aos meus **amigos e amigas**, por me proporcionarem amizades verdadeiras e por sempre torcerem por minhas conquistas.

Aos meus **colegas de trabalho**, por sempre estarem disponíveis com trocas de turno para que eu conseguisse terminar esse sonho.

A ex-secretária do programa de pós-graduação em ciências médicas, **Dona Ivone**, e agora a atual secretária, **Lucelia** por sua agilidade e paciência nos trâmites burocráticos.

A todos os **professores** do Programa de pós-graduação em Ciências Médica, pelo conhecimento transmitido e disciplinas ofertadas.

A todos os **funcionários e residentes** de endoscopia do Hospital Universitário Walter Cantídio, bem como a todos os **funcionários** do Centro de Biomedicina, obrigada pela colaboração com esse estudo.

E a todos que de forma direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta tese de doutorado.

Muito obrigada! Sem vocês nada disso seria possível.

*“Não devemos permitir que alguém saia da nossa
presença sem se sentir melhor e mais feliz.”*

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

O Brasil foi um dos países afetados pela COVID-19, sendo a região Nordeste uma das mais comprometidas. Além dos sintomas respiratórios, os sintomas digestivos são comuns na fase aguda da COVID. Os mecanismos associados ao desenvolvimento desses sintomas são complexos e podem envolver alterações na motilidade, hipersensibilidade visceral e comprometimento da função de barreira duodenal. O presente estudo teve como objetivo analisar os sintomas gastroduodenais durante e após a COVID-19, correlacionando com a gravidade da infecção, bem como analisar se a persistência dos sintomas se relaciona com disfunções duodenais na integridade da barreira ou na resposta inflamatória. Trata-se de um estudo prospectivo de coorte longitudinal desenvolvido com 55 pacientes internados por COVID-19. O recrutamento foi realizado de maio a julho de 2021, os mesmos pacientes foram contactados 6 meses após a alta hospitalar. Todos os pacientes responderam os questionários de dispepsia funcional ROMA III e Gastrointestinal Symptom Rating Scale. Dos pacientes recuperados, 25 foram submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsias duodenais para estudo da função de barreira epitelial (resistência elétrica transepitelial e permeabilidade da mucosa à fluoresceína) e análise da concentração de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-8, IL-6 e TNF- α). Estes resultados foram comparados com os de 8 indivíduos saudáveis. Observou-se uma alta frequência dos sintomas gastroduodenais durante a infecção por COVID-19, não correlacionando com a gravidade da doença. Por outro lado, ao comparar a frequência e intensidade dos sintomas gastroduodenais durante e após a COVID-19, houve um aumento na pontuação total dos sintomas, bem como quando avaliado os sintomas gastroduodenais de maneira isolada. A resistência elétrica transepitelial basal não apresentou diferença estatística ao comparar com o controle saudável e pós-COVID-19 com ou sem sintomas gastroduodenais. Houve diminuição significativa na permeabilidade duodenal em pacientes no pós-COVID-19 com sintomas gastroduodenais em comparação com os pacientes sem sintomas ou controles normais. As concentrações das citocinas pró inflamatórias (IL-1 β , IL-8, IL-6 e TNF- α) não foram diferentes entre os grupos. Conclui-se que os sintomas gastroduodenais foram prevalentes durante a COVID-19, mas não se relacionaram com a gravidade da doença. Houve um aumento da intensidade e frequência dos sintomas gastroduodenais no pós-

COVID-19., sem relação com a perda da integridade da mucosa ou aumento da resposta inflamatória duodenal.

Palavras-Chave: COVID-19; Síndrome pós-COVID aguda; sintomas gastroduodenais, integridade da barreira duodenal; citocinas inflamatórias.

ABSTRACT

Brazil was one of the many countries affected by COVID-19, with the Northeast region being one of the most affected. In addition to respiratory symptoms, digestive symptoms are common with SARS-CoV-2 infection. The mechanisms associated with the development of these symptoms are complex and may involve changes in motility, visceral hypersensitivity and impaired duodenal barrier function. The present study aimed to analyze gastroduodenal symptoms during and after COVID-19, correlating them with the severity of the infection, as well as to analyze whether the persistence of symptoms can be related to duodenal barrier integrity dysfunctions or to the inflammatory response. This is a prospective longitudinal cohort study developed with 55 patients hospitalized because of COVID-19. Data collection was carried out from May to July 2021, and the same patients were contacted 6 months after hospital discharge. All patients answered the ROMA III functional dyspepsia and Gastrointestinal Symptom Rating Scale. Of the recovered patients, 25 underwent upper digestive endoscopy with duodenal biopsies to study the epithelial barrier function (transepithelial electrical resistance and permeability of the mucosa to fluorescein) and analyze the concentration of inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-6 and TNF- α). These results were compared with those of 8 healthy subjects. A high frequency of gastroduodenal symptoms was observed during COVID-19 infection, not correlated with disease severity. On the other hand, when comparing the frequency and intensity of gastroduodenal symptoms during and after COVID-19, there was an increase in the total symptom score, as well as when evaluating gastroduodenal symptoms isolated. Baseline transepithelial electrical resistance showed no statistical difference when comparing with healthy control and post-COVID-19 with or without gastroduodenal symptoms. There was a significant decrease in duodenal patency in post-COVID-19 patients with gastroduodenal symptoms compared to patients without symptoms or normal controls. The concentrations of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-6 and TNF- α) did not differ between groups. It is concluded that gastroduodenal symptoms were prevalent during COVID-19, but were not related to the severity of the disease. There was an increase in the intensity and frequency of gastroduodenal symptoms post-COVID-19, unrelated to the loss of mucosal integrity or the increasing of duodenal inflammatory response.

Keywords: COVID-19; acute post COVID syndrome; gastroduodenal symptoms, duodenal barrier integrity; inflammatory cytokines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Casos confirmados de COVID-19 no mundo por região da OMS	19
Figura 2 - Classificação dos sintomas relatados durante a COVID-19	23
Figura 3 - Eixo pulmão-intestino na COVID-19	27
Figura 4 - Foto durante a endoscopia digestiva para a retirada da biópsia	38
Figura 5 - Biópsia duodenal vista sob lupa estereoscópica	39
Figura 6 - Foto típica de minicâmaras de Ussing. Representação esquemática do estudo da RET em câmara de Üssing	41
Figura 7 - Figura típica do registro de duodeno após 30 minutos de estabilização da solução tampão Krebs-Henseleit (pH 7,4)	42
Figura 8 - Representação esquemática do estudo da permeabilidade à fluoresceína na câmara de Üssing	43
Figura 9 - Evolução da frequência dos sintomas dispépticos durante e depois da infecção do vírus SARS-CoV-2	49
Figura 10 - Evolução da frequência e intensidade dos sintomas gástricos durante e depois da infecção do vírus SARS-CoV-2	55
Figura 11 - Resistência elétrica transepitelial de tecido duodenal de indivíduos saudáveis (Não-COVID), pacientes pós-COVID não dispépticos e dispépticos de acordo com ROMA III	58
Figura 12 - Resistência elétrica transepitelial de tecido duodenal de indivíduos saudáveis (Não-COVID), pacientes pós-COVID de acordo com o questionário GSRS	60
Figura 13 - A permeabilidade duodenal à variação da fluoresceína em indivíduos saudáveis (Não-COVID), pacientes pós-COVID não dispépticos e dispépticos de acordo com ROMA III	62
Figura 14 - A permeabilidade duodenal à variação da fluoresceína em indivíduos saudáveis (Não-COVID), pacientes pós-COVID de acordo com GSRS	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Situação dos casos de COVID-19 na região Nordeste	21
Tabela 2 - Características clínicas e demográficas dos pacientes hospitalizados por COVID-19	45
Tabela 3 - Caracterização dos pacientes com ou sem dispepsia quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19.....	46
Tabela 4 - Caracterização dos pacientes com ou sem dispepsia do tipo pós-alimentar quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19	47
Tabela 5 - Caracterização dos pacientes com ou sem dispepsia do tipo dor quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19.	48
Tabela 6 - Caracterização dos pacientes com ou sem a presença de estômago cheio quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS	50
Tabela 7 - Caracterização dos pacientes com ou sem náuseas quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS	51
Tabela 8 - Caracterização dos pacientes com ou sem dor no estômago quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS	52
Tabela 9 - Caracterização dos pacientes com ou sem barulhos ou ruídos no estômago quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS	53
Tabela 10 - Caracterização dos pacientes com ou sem dor de fome quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS	53
Tabela 11 - Características clínicas e demográficas dos pacientes pós-COVID-19 que realizaram endoscopia digestiva	56
Tabela 12 - Biomarcadores inflamatórios duodenais em pacientes saudáveis e com sintomas dispépticos pós-COVID de acordo com o ROMA III	65
Tabela 13 - Biomarcadores inflamatórios duodenais em pacientes saudáveis e com sintomas gástricos pós-COVID de acordo com o GSRS	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	Doença por coronavírus 2019
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
H. pylori	Helicobacter pylori
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IFN- γ	Interferon- γ
IL-10	Interleucina 10
IL-1 β	Interleucina um Beta
IL-6	Interleucina 6
KC	Queratinócitos
LEFFAG	Laboratório de Estudo da Fisiofarmacologia Gastrointestinal
MCP	Quimioatraente de monócitos
OMS	Organização Mundial da Saúde
RET	Resistência Elétrica Transepitelial
RNA	Ácido ribonucleico
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TEER	Transepithelial electrical resistance
ZO	Zonula occludens

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	COVID-19: características epidemiológicas e clínicas	20
1.2	COVID-19 e os sintomas gastrointestinais	23
1.3	COVID-19 e fisiopatologia gastrointestinal	25
1.4	Pós-COVID e os sintomas gastrointestinais	29
2	OBJETIVOS	34
2.1	Objetivo geral	34
2.2	Objetivos específicos	34
3	MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1	Desenho do estudo	35
3.2	População do estudo	35
3.3	Coleta das amostras	36
3.3.1	Questionário de dispepsia funcional Roma III	36
3.3.2	Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)	37
3.4	Avaliação da Resistência Elétrica Transepitelial (RET) ou Transepithelial electrical resistance (TEER)	39
3.5	Avaliação da permeabilidade à fluoresceína	42
3.6	Dosagens de citocinas	44
3.7	Análise estatística	44
3.8	Aspectos éticos e legais	44
4	RESULTADOS	45
4.1	Prevalência e frequência de sintomas dispépticos em pacientes pós-COVID-19	46
4.2	Prevalência e frequência de sintomas gástricos em pacientes pós-COVID-19	50
4.3	RET em pacientes dispépticos e pacientes com sintomas gástricos pós-COVID-19	57
4.4	Permeabilidade duodenal à fluoresceína em pacientes dispépticos e com sintomas gástricos pós-COVID-19	61
4.5	Marcadores imunológicos duodenais em pacientes dispépticos e com sintomas gástricos após COVID-19	65
5	DISCUSSÃO	67

6 CONCLUSÃO	78
REFERENCIAS	79
APENDICE A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO	88
ANEXO A - QUESTIONÁRIO PARA DISPEPSIA FUNCIONAL ROMA III	91
ANEXO B - Questionário GSRS.....	94
APENDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	97
ANEXO C – ARTIGO DE REVISTA	99
ANEXO D – RESUMO DDW	111
ANEXO E – ARTIGO PARA PUBLICAR	112

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, denominado Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causador da doença Coronavirus Disease 2019 (BRASIL, 2020), originou-se em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, no período supracitado foram relatados casos de pneumonia com etiologia desconhecida por moradores da região. O vírus rapidamente tornou uma epidemia em todo o país e após atingir diversas nações ao redor do mundo foi considerada uma pandemia (WHO, 2022).

O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), da ordem dos Nidovirales, da família Coronaviridae, do gênero Betacoronavírus, altamente patogênico e responsável por causar a doença chamada de COVID-19 (Doença por coronavírus 2019) (BRASIL, 2023).

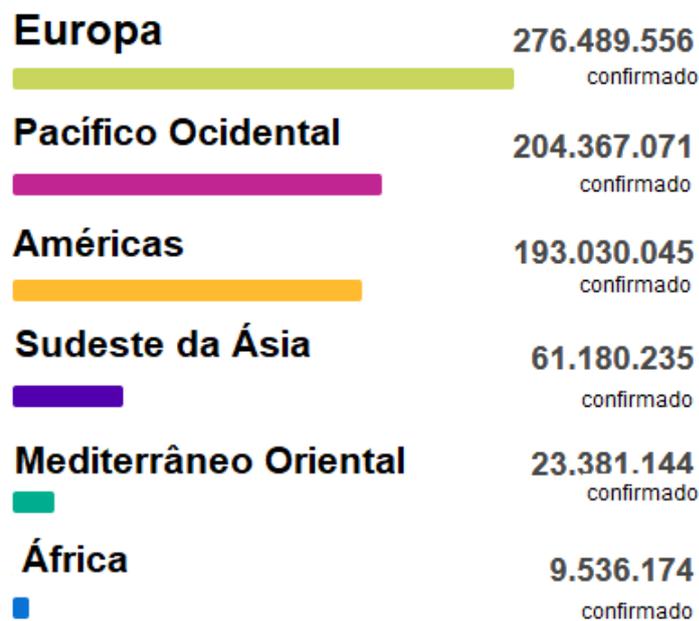
Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou que a COVID-19 era uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional (WHO, 2023).

Aspectos epidemiológicos foram levados em consideração, incluindo o potencial de transmissão, a população suscetível, o comportamento da doença, a capacidade de impactar viagens internacionais, entre outros fatores específicos. Após dois meses, em março de 2020, o diretor-geral da OMS, anunciou que a COVID-19 estava caracterizada como uma pandemia (OPAS, 2023).

O SARS-CoV-2 tem causado infecção devastadora e com mais de 600 milhões de casos confirmados no mundo, além dos impactos catastróficos em toda a humanidade (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>). A Europa é a responsável pelo maior número de casos confirmados no mundo, seguido do Pacífico Ocidental e Américas como é mostrado a seguir (WHO, 2023).

Figura 1. Casos confirmados COVID-19 no mundo por região da OMS.

Situação por região da OMS



Fonte: Organização Mundial da Saúde

Fonte adaptada: WHO (<https://covid19.who.int/>) acessado em: 21 de junho de 2023.

No Brasil, foram notificados mais de 3 milhões de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) hospitalizados entre 2020 e 2023, sendo registrado mais de 800 mil óbitos de SRAG. Desses casos registrados, 62% ocorreram em decorrência da COVID-19 e 80% dos óbitos de SRAG foi devido a COVID-19 (DATASUS, 2023).

Após três anos do início da pandemia, no dia 5 de maio de 2023, a OMS decretou o fim da Emergência em Saúde Pública da COVID-19, justificando pela redução das hospitalizações e internações em unidades de terapia intensiva relacionadas à doença, bem como os altos níveis de imunidade da população (OPAS, 2023). O fim da emergência de saúde pública não significou, contudo, que a COVID-19 tenha deixado de ser uma ameaça à saúde, principalmente para aqueles com maior risco de desenvolvimento da forma grave da doença, tendo em vista que o vírus continua em circulação no Brasil e no mundo (BRASIL, 2023). Cabe ainda ressaltar que, segundo a OMS, o encerramento da

emergência em saúde pública não significa que a pandemia terminou, pois o termo pandemia está relacionado à distribuição geográfica da doença e não a sua gravidade (OPAS, 2023).

Pelo fato da COVID-19 ainda ser considerada uma doença nova, pouco se sabe sobre as suas consequências a longo prazo para a saúde da população mundial. Em um estudo realizado com mais de quatro milhões de pessoas nos Estados Unidos, Reino Unido e Suécia, constatou-se que pessoas com diagnóstico de COVID-19 apresentaram sintomas que se estenderam para além de três semanas desde o seu início, chegando até 12 semanas, sendo considerado um quadro crônico de sintomas (DEL RIO; COLLINS; MALANI, 2020). Várias são as definições encontradas na literatura para descrever esse conjunto de sinais e sintomas crônicos que persistem após a fase aguda da COVID-19, destacando-se: síndrome pós-COVID-19 (NICE, 2020), COVID-19 longa (RUSHFORTH et al., 2021) e seqüela pós-COVID-19 (TARAZONA et al., 2020).

1.1 - COVID-19: características epidemiológicas e clínicas

Desde o início da pandemia da COVID-19, o Brasil vem sendo um dos países mais afetados pela doença. No Brasil, os primeiros casos suspeitos começaram a ser investigados no início de fevereiro de 2020. O Ministério da Saúde, em 3 de fevereiro de 2020, declarou Emergência de Saúde Pública no Brasil em decorrência da infecção humana pelo Coronavírus (SARS-CoV-2) (BRASIL, 2023). Em abril de 2021, o país já registrava 13.000.000 de casos confirmados. Apesar dos primeiros casos no Brasil terem se concentrado nas capitais, rapidamente disseminou-se para os interiores dos municípios brasileiros (BRASIL, 2022).

Os estados da região Nordeste que mais se destacaram pelo crescente avanço da doença em seus territórios foram o Ceará, Pernambuco e Bahia, sendo mais de 7 milhões de casos detectados e 100 mil óbitos até junho de 2023. Especificamente no Ceará, em 20 de março de 2020, o estado contava com 20 casos notificados e em junho de 2023, o Ceará somava 1.471.166 casos e 28.191 óbitos (<https://covid.saude.gov.br/>).

Tabela 1. Situação dos casos de COVID-19 na região Nordeste.

	Casos	Óbitos	Incidência/100mil hab.	Mortalidade/100mil hab.	Atualização
Nordeste	7.389.342	135.498	12947,6	237,4	16/06/2023 13:40
AL	340.045	7279	10189,1	218,1	16/06/2023 13:40
PE	1.183.371	22.919	12382,2	239,8	16/06/2023 13:40
BA	1.802.719	31.630	12120,7	212,7	16/06/2023 13:40
PB	711.405	10.560	17704,9	262,8	16/06/2023 13:40
CE	1.471.166	28.191	161109,9	308,7	16/06/2023 13:40

Fonte adaptada: BRASIL (<https://covid.saude.gov.br/>) acessado em: 21 de junho de 2023.

Na primeira onda da COVID-19, o pico mais alto de novos casos ocorreu no mês de julho de 2020. As incidências se mantiveram altas até agosto de 2021, quando se observou uma redução da incidência da COVID-19 de setembro a dezembro de 2021 (BRASIL, 2023).

Tal como outros vírus, o SARS-CoV-2 também está sujeito a mutações, por alteração da estrutura molecular durante o processo de replicação. A primeira variante de interesse identificada foi a Alpha na Inglaterra, seguido por Beta na África do Sul, Gama no Brasil, Delta na Índia e Ômicron na África do Sul. As mutações podem tornar o vírus mais infeccioso, facilitando sua entrada nas células, ou mais transmissível, por aumentar a circulação, como no caso da Ômicron, que rapidamente se tornou a variante dominante em todo o mundo (MOURA et al., 2022).

O SARS-CoV-2 tem potencial de transmissão por aerossóis, gotículas respiratórias e contato próximo com pessoas infectadas. A transmissão pode ocorrer através do contato direto ou indireto com pessoas infectadas mediante secreções como saliva ou gotículas respiratórias, que são expelidas quando uma pessoa infectada tosse, espirra, fala ou canta. Devido à sua alta transmissibilidade são necessários cuidados essenciais, como a higienização das mãos com água e sabão ou álcool em gel a 70%, o uso de máscaras e o distanciamento social (BRASIL, 2020).

A OMS classifica a gravidade da COVID-19 em não infectado, assintomático, ambulatorial leve, hospitalar moderado, hospitalar grave, hospitalar crítico e óbito, dividindo-a em escores que variam de 0 a 10. Cerca de 35-40% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem permanecer assintomáticos e outros podem desenvolver

problemas respiratórios e doenças gastrointestinais (GOSHAL et al., 2022). A COVID-19 é acompanhada por um grupo de sintomas respiratórios semelhantes aos da gripe, podendo evoluir para doenças graves como a Síndrome da angústia respiratória grave (SRAG), lesão renal aguda, miocardite e falência de órgãos (YANG et al., 2020).

A Síndrome Gripal é representada pelo indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois sinais e sintomas como febre, calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos. Já a SRAG é tida como o indivíduo com síndrome gripal que apresente dispneia, desconforto respiratório ou saturação de oxigênio menor ou igual a 94% em ar ambiente ou cianose dos lábios ou rosto (BRASIL, 2023).

Em relação aos fatores de risco para COVID-19, um estudo de metanálise realizado por Emami et al. (2020) demonstrou que 16,37%, 12,11% e 7,87% dos pacientes hospitalizados apresentaram hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular e diabetes mellitus, respectivamente, sendo estas as principais comorbidades presentes nos pacientes internados por COVID-19. O SARS-CoV-2 pode afetar o músculo do coração, e acredita-se que o vírus infecte as células por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que possui um papel vital no sistema cardiovascular e imunológico (ZHENG et al., 2020).

Embora as informações relativas aos mecanismos de ação da COVID-19 no sistema imunológico ainda estejam sendo investigadas por meio de pesquisas, estudos retratam que a faixa etária maior que 65 anos de idade ou pacientes com presença de comorbidades que causam prejuízos direto ou indiretamente ao sistema imunológico do hospedeiro possuem uma taxa de letalidade maior (GUAN et al., 2020).

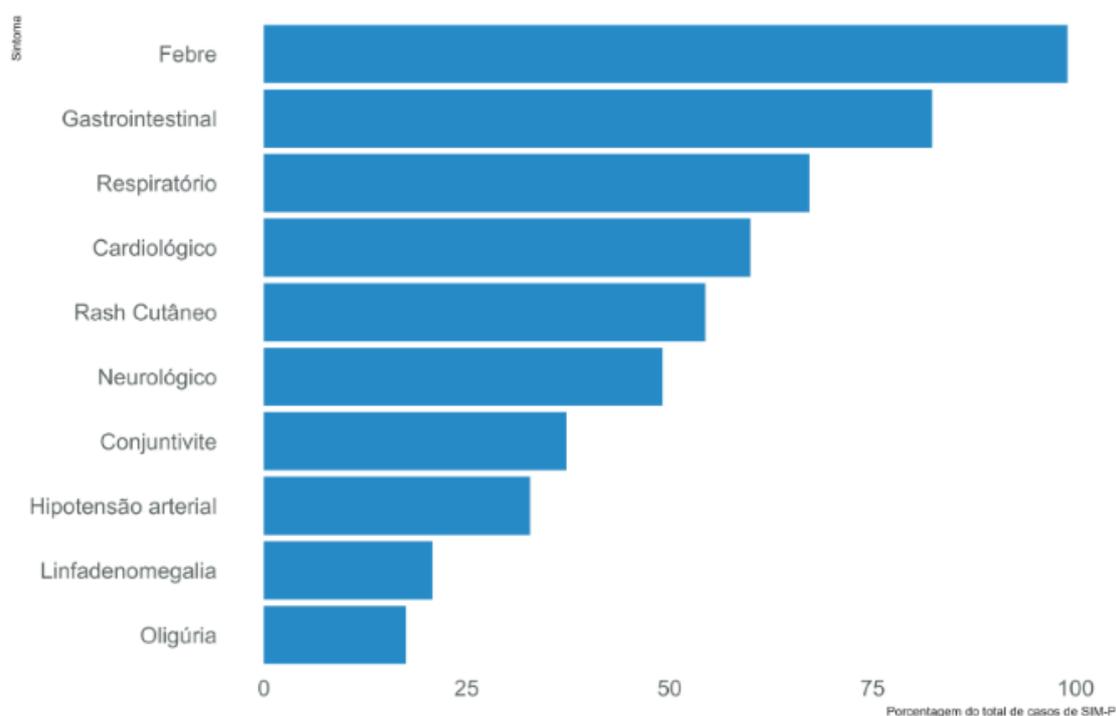
Os idosos com 60 anos ou mais continuam sendo a faixa etária com maiores registros de casos de SRAG por COVID-19, representando 64% dos casos (DATASUS, 2023). Nesse contexto, pacientes de meia-idade e idosos com doenças crônicas, como asma, diabetes e doenças cardiovasculares são mais suscetíveis à insuficiência respiratória e podem ter um pior prognóstico da doença (LIU et al., 2020).

Desde o início da pandemia, o diagnóstico da COVID-19 é realizado por meio do exame RT-PCR (reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa) e avaliação clínica. No entanto, o diagnóstico laboratorial se destacou como uma ferramenta essencial para confirmar os casos e, principalmente, para orientar estratégias de atenção à saúde, ao isolamento e à biossegurança para profissionais de saúde (BRASIL, 2023).

1.2 - COVID-19 e os sintomas gastrointestinais

Embora manifestações respiratórias e sistêmicas como febre, tosse, mialgia, fadiga, pneumonia, dificuldade respiratória, coagulopatia e até hemorragia pulmonar sejam manifestações bem reconhecidas da COVID-19, as manifestações gastrointestinais como anorexia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, e desconforto foram relatadas entre esses pacientes (Ghoshal et al., 2020). Outros autores também concordam com a afirmação acima que além dos sintomas respiratórios típicos, cerca de 30% de pacientes com COVID-19 apresentam queixas gastrointestinais, sendo os sintomas mais comuns diarreia, náusea, vômito e desconforto abdominal (GU et al., 2020, PAN et al., 2020).

Figura 2. Frequência dos sintomas relatados durante a COVID-19.



Fonte: BRASIL, 2023.

De acordo com o Ministério da Saúde, entre os sinais e os sintomas mais comumente relatados nos casos confirmados de COVID-19, destacam-se febre, sintomas gastrointestinais, respiratórios e cardiovasculares como podemos observar na figura acima (BRASIL, 2023). Portanto, embora as consequências respiratórias da infecção por

SARS-CoV-2 sejam mais relatadas e evidentes entre a população em geral, a doença gastrointestinal foi presente durante e após a COVID-19.

Evidências indicam que o trato gastrointestinal, incluindo o estômago, intestino delgado, intestino grosso, fígado, via biliar e pâncreas também podem ser infectados pelo SARS-CoV-2. O primeiro caso de infecção por COVID-19 confirmado no EUA apresentou sintomas de náuseas e vômitos, seguidos por desconforto abdominal e diarreia (HOLSHUE et al, 2020). De fato, estudos têm identificado a presença do RNA SARS-CoV-2 em esfregaços retais (ZHANG et al., 2020; XU et al., 2020) bem como em amostras de fezes de pacientes com COVID-19 (TANG et al., 2020), mesmo após a depuração do vírus no trato respiratório superior (ZHANG et al., 2020; XIAO et al., 2020, XU et al., 2020), fato que suscita implicações imediatas na infectividade da doença.

Nos estágios iniciais do surto de COVID-19, os sintomas gastrointestinais foram negligenciados ou não reconhecido porque a incidência desses sintomas é menos comum, variando bastante entre diferentes populações (JIN et al., 2022). Autores sugerem que a presença de sintomas gastrointestinais na fase aguda representa um risco para o desenvolvimento da COVID-19 grave, além desses sintomas gastrointestinais também estarem presentes após a fase aguda. (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2022).

Observa-se, portanto, além da importância dos sintomas respiratórios, a presença de distúrbios gastrointestinais durante e após a COVID-19. As manifestações gastrointestinais são relatadas em 11,4% a 61,1% dos indivíduos com COVID-19, com início e gravidade variáveis, sendo que a maioria desses sintomas associados à COVID-19 são leves e autolimitados e incluem anorexia, diarreia, náuseas, vômitos, dor e desconforto abdominal (KARIYAWASAM et al., 2021).

Um estudo de meta-análise mostrou que a proporção de gravidade da COVID-19 em pacientes com sintomas gastrointestinais (20,5%) foi maior do que em pacientes sem sintomas gastrointestinais (18,2%) (LIU et al., 2020).

Pesquisas distintas mostram a diarreia como sendo o sintoma gastrointestinal mais comum encontrado na COVID-19, já os sintomas náusea, vômitos e dor abdominal são encontrados em uma frequência mais baixa do que outros sintomas gastrointestinais (KARIYAWASAM et al., 2021; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2022). Han et al. (2020) encontraram em 20% de seus pacientes, a diarreia como primeiro sintoma, enquanto nos demais pacientes, ela ocorreu até 10 dias após o início dos sintomas respiratórios.

Os distúrbios gastrointestinais funcionais, incluindo síndrome do intestino irritável e dispepsia funcional, são conhecidas por se desenvolverem após infecções bacterianas, protozoárias e infecção viral do trato gastrointestinal (GHOSHAL et al, 2020).

A dispepsia funcional é definida como um distúrbio digestivo caracterizado por um conjunto de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal superior. Os sintomas são: dor, queimação ou desconforto na região superior do abdômen, associado à saciedade precoce, empachamento pós-prandial, náuseas, vômitos, timpanismo, sensação de distensão abdominal, cujo aparecimento ou piora pode ou não estar relacionado à alimentação ou ao estresse (MATSUDA et al., 2010).

Certos sintomas gastrointestinais incluindo dor abdominal e diarreia foram relatados como persistentes e presentes mesmo após a resolução da infecção por COVID-19 (CHOUDHURY et al, 2022). Além disso, a presença de fatores psicológicos como ansiedade e depressão são os fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais funcionais pós-infecção e tais problemas psicológicos foram comuns entre as pessoas durante a pandemia de COVID-19 (GOSHAL et al., 2022).

1.3 - COVID-19 e fisiopatologia gastrointestinal

A principal maneira de propagação da COVID-19 é através das gotículas e aerossóis, mesmo entre os assintomáticos. Sabe-se também que o contato pessoal próximo, como toque ou aperto de mão, o contato com objetos ou superfícies contaminadas, seguido de contato com a boca, nariz ou olhos são formas de propagação do vírus. Estudos mostraram além desses meios contaminação, a presença do RNA do SARS-CoV-2 em achados endoscópicos no duodeno, reto, estômago e esôfago (JIN et al., 2022).

Em um estudo prospectivo de Sun et al. (2020) na China, em 49 pacientes com COVID-19 foi observado a presença de RNA viral em fluidos corporais, especialmente amostras fecais e nasofaríngeas. Visto isso, deve-se observar a presença do vírus também em pacientes com apenas sintomas gastrointestinais.

Nos pulmões, uma vez que o vírus entra na célula, ele ativa o sistema imunológico, que se caracteriza por citocinas pró-inflamatórias e recrutamento de células imunes, se o vírus não for suficientemente eliminado, a resposta imune evolui para a síndrome da tempestade de citocinas (YONG et al., 2021). Os mesmos autores

propuseram que a disfunção das células T pode desenvolver uma fisiopatologia da COVID-19 de forma semelhante a doenças autoimunes.

Já no intestino, o vírus atinge as células e desencadeia uma resposta imune de maneira semelhante. A resposta imune também altera a permeabilidade intestinal fazendo com que microrganismos intestinais e metabólitos relacionados entrem na corrente sanguínea, levando a outros distúrbios biológicos (JIN et al., 2022). Sabe-se que o viroma do intestino é capaz de modificar a microbiota do hospedeiro (OGILVIE; JINES, 2015), sendo, portanto, pertinente o questionamento sobre o impacto desta infecção na composição da microbiota intestinal.

Portanto, nota-se que o SARS-CoV-2 tem também a capacidade de infectar diferentes tecidos no organismo. Atualmente, afirma-se que os receptores conversores de angiotensina 2 não é expressa apenas nos testículos, tecidos renais e cardiovasculares, mas também é abundante no sistema gastrointestinal, incluindo o íleo, duodeno, jejuno, ceco e cólon, tornando possível a infecção pelo SARS-CoV-2 (LI et al, 2020).

Pacientes com COVID-19 grave e outras comorbidades associadas, aumentaram níveis de ACE2 nos pulmões quando comparado a pacientes sem comorbidades. E quando as alterações de pH causadas pelo ácido estomacal induziram maior expressão do gene ACE2, tornaram as células mais suscetíveis à infecção pelo novo coronavírus e isso pode ter implicações clínicas para pacientes com DRGE (BIKADELI et al., 2020).

Nesse contexto, o vírus também afeta o sistema digestivo por meio da ligação aos receptores da ACE2 (CHEN et al, 2021). Yong et al. (2022) relatam o eixo pulmão-intestino na COVID-19, demonstrando que os receptores ACE2 são expressos nos pulmões e no epitélio intestinal. O SARS-CoV-2 reconhece os receptores ACE2 nas células hospedeiras e o vírus começa a se replicar nas células hospedeiras. Embora os estudos que examinam a fisiopatologia da COVID-19 a longo prazo ainda sejam relativamente poucos, há evidências de que esta é uma síndrome complexa e multifatorial envolvendo variações fisiopatológicas específicas do vírus que afetam muitos mecanismos.

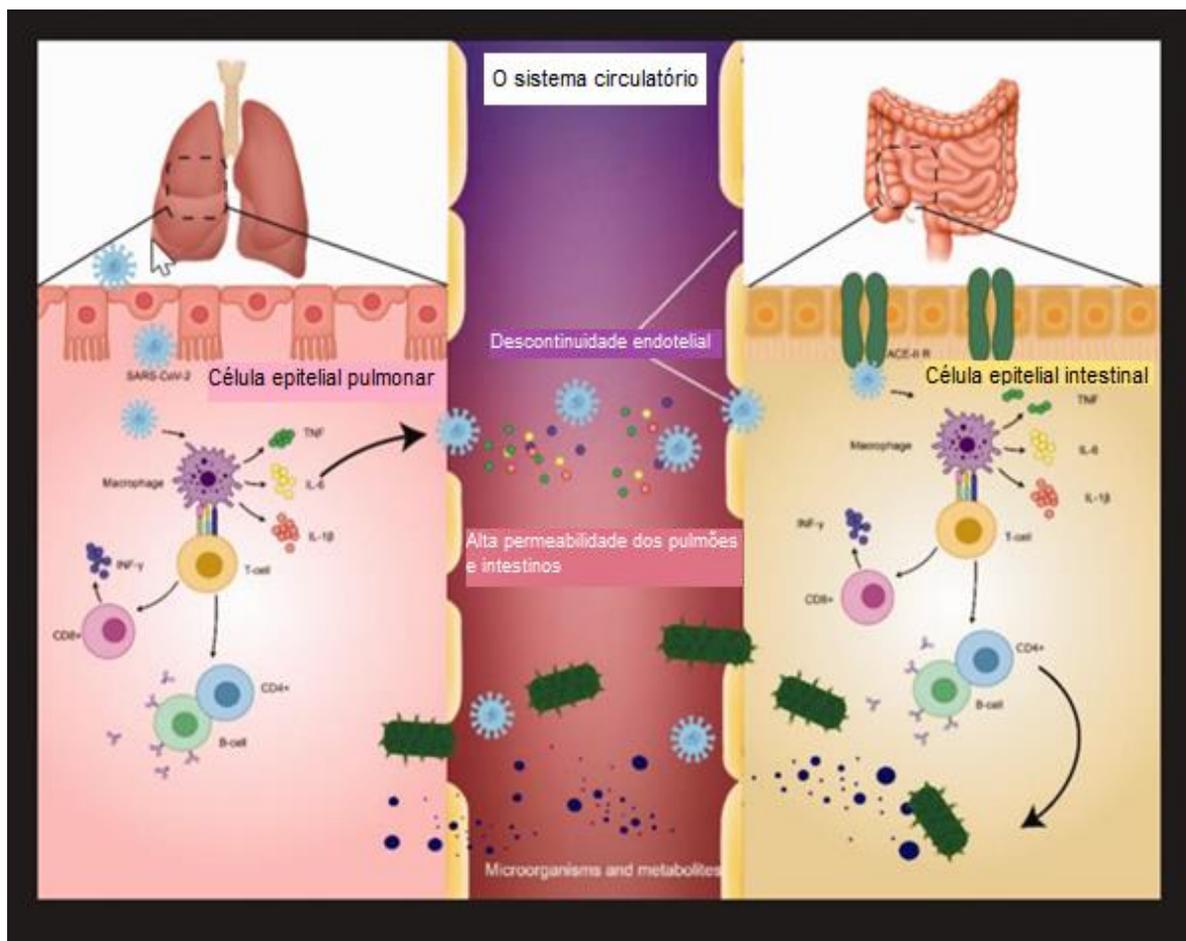


Figura 3. Eixo pulmão-intestino na COVID-19.

Fonte adaptada: YONG et al., 2022.

A microbiota intestinal humana em indivíduos saudáveis consiste em 10^{14} microorganismos residentes dentre os quais estão as bactérias intestinais (GILL et al., 2006) dominadas por quatro filos Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes (VILLANUEVA-MILLÁN et al., 2015), que desempenham um papel fundamental na saúde por meio de ações protetoras, tróficas e metabólicas.

A “disbiose intestinal”, como é chamada a alteração da microbiota intestinal, está associada à várias doenças e distúrbios como a doença inflamatória intestinal (KHAN et al., 2019), além de numerosas observações experimentais e clínicas sugerirem que a disbiose intestinal desempenha um papel fundamental na patogênese da sepse (DICKSON; ARBOR, 2017).

Em casos graves de COVID-19 tem sido observada ainda uma hiperinflamação (CAVALLI et al., 2020), contudo ainda não está claro se este processo inflamatório exacerbado está presente no trato digestivo. Em caso afirmativo, juntos, a inflamação e a

alteração da microbiota intestinal podem desencadear distúrbio de permeabilidade intestinal e sintomas digestivos crônicos (SPILLER; MAJOR, 2016).

A integridade das células epiteliais do trato gastrointestinal é de fundamental importância para a manutenção da barreira funcional e na regulação positiva e negativa da microbiota que vive no intestino sinalizando às células imunológicas para acomodar a microbiota, perpetuando assim a função normal do corpo (CHELAKKOT et al., 2018).

Dentre os componentes da barreira funcional podemos citar a camada de células epiteliais juntamente com as moléculas de adesão e complexos juncionais, compondo a barreira física, bem como o muco (mucina) secretado pelas células caliciformes, que funciona como barreira física e química (MCGUCKIN et al., 2009). As moléculas de adesão celular e complexos juncionais são abundantes nos tecidos epiteliais e desempenham importante papel na estabilização, integridade tecidual e funcionalidade do órgão que constituem (FÖRSTER, 2008).

Entre as células epiteliais, a função de barreira é primariamente mantida pelas junções aderentes e tight junctions (ANDERSON; VAN ITALLIE, 2009). As proteínas transmembrana ocludina, claudina e moléculas de adesão juncional (JAM) formam as tight junctions que controlam a seletividade iônica e a permeabilidade da via paracelular entre os domínios apical e basolateral das células aderentes (BAZZONI, 2003; DIAZ-DIAZ et al., 2020).

As zonula occludens (ZO) são uma família de proteínas que se ligam às tight junctions, conectando-as ao citoesqueleto (LEE, 2015). As caderinas, como a E-caderina, são as principais proteínas transmembranas das junções aderentes fazendo contato intercelular e atuando na sinalização intracelular, transcrição gênica e regulação do citoesqueleto de actina, entre outras funções (FÖRSTER, 2008).

Assim, quando se fala em alterações na função de barreira inclui-se desde redução nas secreções de muco, da sua atividade antimicrobiana e do número reduzido de células secretoras, bem como o aumento da permeabilidade epitelial devido principalmente à redução de expressão das moléculas de adesão e complexos juncionais, observáveis nas doenças digestivas (MCGUCKIN et al., 2009; VANHEEL et al., 2014; VIVINUS-NEBOT et al., 2014).

A desregulação da função da barreira intestinal também pode ser mediada por citocinas inflamatórias, resultando em ativação imunológica e inflamação tecidual (TURNER, 2009). Dentre as citocinas que desempenham importantes papéis nas moléculas de adesão e complexos juncionais intestinais, destacam-se o interferon- γ (IFN-

γ), o fator de necrose tumoral- α , a interleucina-1 β (IL- β), a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-10 (IL-10), a quimiocina derivada de queratinócitos (KC), a proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1, e a quimiocina regulada na ativação de células T normais expressas e secretadas (RANTES) (ARDIZZONE; PORRO, 2005; LEE, 2015; VANHEEL et al., 2014).

Uma vez que o prejuízo da barreira funcional desempenha importante papel na patogênese das doenças digestivas funcionais (STANGHELLINI et al., 2016; VANHEEL et al., 2014) bem como de doenças digestivas inflamatórias (MCGUCKIN et al., 2009), torna-se importante estudar a integridade da barreira da mucosa duodenal de pacientes com sintomas digestivos que foram infectados pelo vírus da COVID-19. Outra importante questão a ser proposta é se a COVID-19 causa sintomas gastroduodenais secundária a resposta inflamatória e da permeabilidade intestinal.

Ademais, em um estudo com células epiteliais do esôfago, estômago, duodeno e reto em um paciente COVID-19 mostraram que algumas dessas células estavam degeneradas e necróticas. Sendo assim, há indicações fortes que o SARS-CoV-2 pode infectar diretamente as células epiteliais do trato digestivo (DONG et al., 2020).

Como observado anteriormente, a COVID-19 também afeta o trato gastrointestinal, a presença de sintomas digestivos em cerca de um quinto dos pacientes, a detecção de vírus RNA nas fezes dos pacientes, microbiota intestinal alterada, permeabilidade intestinal anormal e aumento da serotonina também podem sugerir que o vírus SARS-CoV-2 não só infecta o trato gastrointestinal, mas também pode levar a consequências gastrointestinais de longo prazo (GHOSHAL et al, 2021). Embora Choudhury et al. (2022) tenham relatado muitos sintomas gastrointestinais pós-COVID, incluindo a dispepsia funcional, as manifestações gastrointestinais da COVID não são tão bem compreendidas.

1.4 - Pós-COVID e os sintomas gastrointestinais

Sabe-se que a COVID-19 trouxe uma infinidade de desafios aos sistemas de saúde em todo o mundo. Além da morbidade e mortalidade significativas associadas ao vírus durante a fase inicial, há um crescente reconhecimento e preocupação com as consequências a longo prazo da COVID-19. Os impactos econômicos da COVID-19 estão severos, revelando e agravando fragilidades econômicas preexistentes. Para o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações, os impactos da pandemia no Brasil

afetarão emprego, mercado de trabalho, geração de consumo e renda e poderão ser observados até 2045 (BRASIL, 2022).

No início da pandemia da COVID-19, dificilmente alguém teria pensado que a doença pode ser crônica ou ter sintomas prolongados. As consequências clínicas a longo prazo, após a recuperação da COVID-19 aguda são incertas, e alguns estudos se concentraram em pacientes graves. Do ponto de vista da patogênese, essas complicações podem ser consequência da invasão tecidual direta pelo vírus (possivelmente mediada pela presença do receptor da enzima conversora de angiotensina 2), inflamação intensa com tempestade de citocinas, dano relacionado ao sistema imunológico e estado de hipercoagulabilidade (DEL RIO; COLLINS; MALANI, 2020).

A OMS define como pós-COVID uma constelação de sintomas que ocorrem 3 meses após o COVID-19 e duram 2 meses ou mais, e não têm explicação alternativa (WHO, 2022). Já outras instituições como os Centros de Doenças Controle e Prevenção (CDC) descreveu que esta condição ocorre mesmo após 4 semanas da COVID-19 (CDC, 2022).

Por se observar uma continuidade de alguns desses sintomas da COVID-19, mesmo após a fase aguda da doença, uma pesquisa realizada, em 2020, na Itália com pacientes diagnosticados com COVID-19, evidenciou que 35% de 274 entrevistados sintomáticos relataram não ter voltado ao seu estado normal de saúde após mais de duas semanas do diagnóstico de COVID-19 (CARFI et al., 2020; DEL RIO; COLLINS; MALANI, 2020).

Um outro estudo realizado nos Estados Unidos, os pesquisadores observaram que vários meses após a infecção, um subgrupo de pacientes com COVID-19 ainda relatou sintomas contínuos e aumento da dependência de outras pessoas por cuidados pessoais (DELBRESSINE et al., 2021). Na mesma perspectiva, um estudo realizado em 2021 com 304 pacientes com COVID-19, acompanhados em ambulatórios, evidenciou que sintomas contínuos da COVID-19 foi detectada após 12 meses desde o início da fase aguda em mais da metade dos pacientes acompanhados (BOSCOLO-RIZZO et al., 2021).

Dessa forma, estas sequelas estão relacionadas ao vírus, que utiliza sua proteína S e se instala em diversos tecidos e órgãos do corpo, onde ele expressa a enzima conversora de angiotensina 2 nas células pulmonares, e esta mesma também é encontrada em outras partes do corpo como coração, rins, cérebro, deixando assim todo o corpo suscetível à doença (CORNELLY; ROCHA, 2020).

No entanto, encontra-se poucas evidências na literatura que avaliaram prospectivamente a persistência dos sintomas gastrointestinais em pacientes pós-COVID (PETERSEN et al., 2021). Apesar do forte caráter inflamatório na fase aguda da COVID-19 e dos sintomas gastrointestinais presentes, poucos estudos mostram a presença dessas manifestações gastroduodenais após a recuperação da infecção.

Para Choudhury et al. (2022), os sintomas gastrointestinais de longo prazo ocorrem em pacientes com COVID-19 leve a grave, descrito variadamente como 'COVID longo', 'pós-COVID', 'COVID de longa distância' e assim por diante. Os autores afirmam também que a condição não está claramente caracterizada quanto o tempo de início e as manifestações clínicas como visto anteriormente.

Como se pode observar, o pós-COVID-19 ganhou reconhecimento generalizado entre grupos de apoio social e, posteriormente, em comunidades científicas e médicas. Talvez por ser pouco compreendida, pois afeta os sobreviventes da COVID-19 em todos os níveis de gravidade da doença, até mesmo adultos mais jovens, crianças e pessoas não hospitalizadas (YONG, 2021). Contribuindo sobre essa temática, Choudhury et al. (2022), em sua revisão observou que sintomas gastrointestinais foram vistos em 12% dos pacientes com COVID agudo e 22% dos pacientes com COVID longo.

Como mencionado anteriormente, o pós-COVID pode ser causado por danos teciduais de longo prazo e inflamação patológica (por exemplo, por persistência viral, desregulação imunológica e autoimunidade) (YONG, 2021). Além do dano de órgãos a longo prazo, autores sugerem que mecanismos específicos após doenças agudas podem estar envolvidos em sintomas prolongados de COVID-19 (ZAPATERO et al, 2022). No entanto, outros estudos sobre o pós-COVID não encontraram associação que biomarcadores pró-inflamatórios existem nessa população, indicando que a inflamação não resolvida pode explicar apenas parcialmente a fisiopatologia da COVID longa (YONG et al., 2021).

As evidências sobre a ocorrência de sintomas persistentes ainda são limitadas e os estudos disponíveis são heterogêneos. Muitas dúvidas permanecem sobre o assunto pós-COVID, isso pode ser devido às suas múltiplas apresentações sintomáticas e fisiopatologias, variando de danos a longo prazo de múltiplos sistemas de órgãos a inflamação não resolvida de múltiplas fontes. Portanto, pesquisas futuras podem ser interessantes na fenotipagem de subtipos de pós-COVID (YONG et al., 2021).

Entretanto, estudar os sintomas da COVID-19 e da síndrome pós-COVID-19 é fundamental para compreender a história natural completa da doença, prever com

precisão o impacto cumulativo da doença, principalmente os impactos na qualidade de vida, monitorar taxas de hospitalização, mortalidade bem como os casos de síndrome pós-COVID-19 (PETERSEN et al., 2020).

Dando ênfase no incentivo as pesquisas, a OMS reuniu cientistas e profissionais de saúde globais para acelerar o processo de pesquisa e desenvolver novas normas e padrões para conter a propagação da pandemia de coronavírus e ajudar a cuidar das pessoas afetadas (WHO, 2023). Além disso, os sintomas contínuos podem limitar a capacidade de trabalho dos pacientes e esta situação, aliada ao crescente número de pacientes com a síndrome pós-COVID-19, coloca uma carga adicional sobre o sistema de saúde e apresenta aos profissionais de saúde desafios crescentes (SCORDO; RICHMOND; MUNRO, 2021).

Após 3 anos de luta contra a SARS-CoV-2, o número de pacientes com sintomas persistentes após a infecção aguda é motivo de preocupação entre pesquisadores sobre essa temática, como demonstraram Petersen et al. (2021) que pode levar meses para a resolução dos sintomas pós-COVID e para que os pacientes retornem à saúde normal, mesmo entre os pacientes não hospitalizados. Os autores relataram também que mais da metade dos participantes apresentaram sintomas por um período de 125 dias após doença ativa com gravidade variável.

Yong et al. (2021), também afirmam essa preocupação, pois implica que o pós-COVID pode se estender além de apenas alguns meses a anos. Uma vez que a fisiopatologia, consequências crônicas e impacto na população da COVID-19 ainda não estão bem definidas, os resultados do presente estudo podem contribuir com o conhecimento científico e para a recuperação dos sobreviventes. Atualmente, devido a inespecificidade da literatura e pontos de atenção nos pacientes pós-COVID torna-se necessário maiores estudos a fim de explorar a relação entre os sintomas gastroduodenais pós-COVID-19, de modo a pré-estimar a gravidade da doença e fornecer cuidados e tratamentos especiais precoces apropriados.

Petersen et al. (2020) destacaram a necessidade de quantificar o COVID longo de forma adequada e precisa para criar uma melhor orientação sobre como melhorar a investigação em pacientes com sintomas duradouros. Ademais, o reconhecimento precoce dos efeitos do pós-COVID-19 e o acompanhamento completo por meio de clínicas ambulatoriais multidisciplinares integradas são essenciais para o tratamento de pessoas que desenvolveram essa enfermidade (KOROMPOKI; GAVRIATOPOULOU; HICKLEN, 2021).

Neste estudo questionou-se sobre a presença dos sintomas gastroduodenais durante e após a COVID-19, bem como a intensidade e a frequência desses sintomas e uma possível correlação com a gravidade da infecção, além de avaliar a função da barreira duodenal e a presença da resposta inflamatória como mecanismos envolvidos no pós-COVID-19.

Outro fator importante é a repercussão da infecção por *Helicobacter pylori* associada à infecção por COVID-19, pois, sabendo-se que *H. pylori* aumenta a expressão de receptores ACE2 no trato gastrointestinal, a gravidade dos fatores virulentos pode alterar o curso clínico da doença (BALAMTEKIN et al., 2021).

O *H. pylori* é uma bactéria espiralada Gram-negativa que pode estar presente no muco que cobre a superfície do estômago identificada por dois pesquisadores australianos em 1983 (MATSUDA et al., 2010). Sabe-se que o *Helicobacter pylori* pode causar sintomas e achados gastrointestinais. Nessa perspectiva, um estudo mostrou que os achados de dor abdominal e diarreia se correlacionaram fortemente com a presença de *H. pylori* em pacientes com COVID-19, acreditando que esse efeito seja mediado pelos receptores ACE2 (BALAMTEKIN et al., 2021).

Além disso, antes da COVID-19 já foi relatado que o *H. pylori* desempenha um papel na patogênese de doenças por aumentar a expressão de receptores ACE2 no trato gastrointestinal, diretamente associado à duração e gravidade da infecção, além de causar desregulação imunológica (SUGIMOTO et al., 2012).

Estudos sugerem que o aumento da gravidade dos sintomas gastrointestinais está diretamente relacionado às alterações na integridade epitelial avaliada pela Resistência elétrica transepitelial (RET) (NOJKOV et al., 2020). Para Vanheel et al. (2020), a acidificação duodenal também prejudicou a integridade da mucosa, demonstrada por uma diminuição da RET e um aumento permeabilidade.

A COVID-19 por ser uma doença relativamente nova, bem como o pós-COVID, a complexidade de seus aspectos fisiopatológicos ainda não é totalmente compreendida, bem como o impacto socioeconômico. Dessa forma, o conhecimento da fisiopatologia, aspectos como disfunções duodenais na integridade da barreira ou na resposta inflamatória é de fundamental importância, pois pode contribuir para facilitar entendimento por completo da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os sintomas gastroduodenais durante e após a COVID- 19, e possível associação com a gravidade da infecção, bem como analisar se a persistência dos sintomas se relaciona com disfunções duodenais na integridade da barreira ou na resposta inflamatória.

2.2 Objetivos específicos

- Associar a frequência e intensidade dos sintomas gastroduodenais durante a COVID- 19 com a gravidade da infecção.
- Investigar a persistência, intensidade e frequência dos sintomas gastroduodenais no pós-COVID.
- Avaliar a resistência epitelial duodenal de pacientes pós-COVID correlacionando com a persistência dos sintomas gastroduodenais.
- Analisar a permeabilidade duodenal de pacientes pós-COVID correlacionando com a persistência dos sintomas gastroduodenais.
- Quantificar a inflamação duodenal de pacientes pós-COVID correlacionando com a persistência dos sintomas gastroduodenais.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este estudo de coorte prospectiva foi realizado em um hospital público de nível terciário - Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) vinculado à Universidade Federal do Ceará, Brasil. Pacientes hospitalizados foram avaliados, recrutados e entrevistados por profissionais de saúde. As amostras de biópsia foram coletadas no serviço de endoscopia do referido hospital e foram avaliadas no Laboratório de Estudo da Fisiofarmacologia Gastrointestinal – LEFFAG.

3.2 População do estudo

A população do estudo compreendeu em pacientes internados no período de maio a julho de 2021 com diagnóstico de COVID-19 confirmado por reação em cadeia da polimerase no referido hospital.

O período do estudo ocorreu enquanto o hospital referido disponibilizou leitos de internação para a COVID-19, após esse período, o hospital retornou as internações clínicas e cirúrgicas habituais, o que limitou a amostra da população. Os mesmos pacientes também foram contatados 6 meses após a alta.

Critérios de inclusão:

O principal critério de inclusão dos participantes foi o diagnóstico de COVID-19 durante a internação. Os pacientes preencheram ainda um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 4) concordando em participar da pesquisa. De acordo com a resolução 466/12 o TCLE prevê ainda o ressarcimento dos gastos decorrentes da pesquisa tanto do paciente quanto do acompanhante, caso seja necessário.

Critérios de Exclusão:

Indivíduos com idade inferior a 18 anos ou superior a 70 anos. Também foram excluídos aqueles com: insuficiência renal, doença pulmonar obstrutiva, úlcera péptica e obstrução gástrica, neoplasia do trato digestório e gestantes em qualquer fase da gestação,

pacientes com registros médicos incompletos, portadores de outras doenças infecciosas crônicas que possam alterar o funcionamento do trato digestivo e pacientes com alteração cognitiva que dificulte a colaboração com o estudo.

3.3 Coleta das amostras

A primeira abordagem foi através da coleta de dados, ainda na internação e utilizou-se um questionário próprio abordando características clínicas e demográficas (APENDICE A), o Questionário Diagnóstico de Roma III para Dispepsia Funcional (ANEXO A) e, um instrumento geral de avaliação de sintomas gastrointestinais, o questionário Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) (ANEXO B).

A presença de sintomas gastrointestinais foi avaliada por meio de questionários padronizados e validados. Os pacientes foram caracterizados por um ou mais sintomas gastrointestinais. Para cada resposta foi atribuída uma pontuação pré-estabelecida de acordo com o questionário.

Os aspectos demográficos como sexo, idade, comorbidades prévias, medicações de uso contínuos, além de aspectos clínicos como data dos primeiros sintomas da infecção, sintomas iniciais da COVID-19, tempo de internação hospitalar, medicações de uso durante a internação, necessidade de internação em UTI e utilização de oxigenoterapia foram retirados do prontuário e complementados pelos próprios pacientes. A gravidade da doença foi baseada na Clinical Progression Score (WHO, 2020) adaptado de WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. Todos os questionários foram aplicados por profissionais de saúde.

3.3.1 Questionário de dispepsia funcional Roma III

Os critérios diagnósticos de Roma são usados internacionalmente para classificar a dispepsia funcional. O questionário de dispepsia funcional Roma III avalia a frequência e intensidade dos sintomas dispépticos, já sendo um questionário validado para o português, o que difere do Roma IV.

De acordo com os critérios de Roma III, os sintomas de dispepsia são reduzidos a quatro sintomas (plenitude pós-prandial, saciedade precoce, dor epigástrica e queimação epigástrica) e a duração dos sintomas é definida como “ter sintomas por 6 meses ou mais e ter sintomas contínuos nos últimos 3 meses” (Aono et al., 2022).

O consenso de Roma III propôs a subdivisão da dispepsia funcional em síndrome do desconforto pós-prandial, caracterizada por plenitude pós-prandial e saciedade precoce, e síndrome da dor epigástrica, caracterizada por dor ou queimação epigástrica. Este questionário é um instrumento válido e confiável para fins clínicos, epidemiológicos e de pesquisa (Whitehead, 2006).

O questionário foi aplicado em todos os pacientes durante e após 6 meses da alta por COVID-19. Nesse instrumento inclui questões sobre a presença, frequência, duração e intensidade dos sintomas dispépticos.

Uma pontuação foi atribuída a cada resposta de acordo com a pontuação pré-estabelecida referida no próprio questionário. Sintomas de plenitude pós-prandial e saciedade precoce com pontuação maior que 4 pontos e sintomas de dor e queimação epigástrica com pontuação maior que 3 pontos.

Os pacientes entrevistados foram classificados e divididos em dois grupos de acordo com os sintomas referidos baseados no questionário, os que apresentaram dispepsia tipo pós-alimentar e dispepsia tipo dor. Observou-se também nos pacientes, a frequência individual dos sintomas (plenitude pós-prandial, saciedade precoce e dor/queimação).

3.3.2 Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)

O questionário GSRS avalia a frequência e intensidade dos sintomas gastrointestinais, além de ser um instrumento validado para o português (Souza et.al., 2016). Ele tem uma escala ordinal de sete pontos para mensurar vários sintomas, sendo 1 ponto: nenhum desconforto/nenhuma vez e 7 pontos: desconforto muito forte/muitíssimas vezes.

O GSRS é um questionário clássico para pacientes com distúrbios gastrointestinais, sendo utilizado para a avaliação de sintomas dispépticos e sintomas de refluxo, bem como sua confiabilidade e validade aceitáveis (Zaika et al., 2020). É composto por 15 questões agrupadas em cinco grupos de sintomas: abdominal, refluxo, dispéptico, diarreia e constipação.

Os sintomas abordados nesse questionário são: azia, refluxo, dor de fome, náuseas, arrotos, entalco ou dificuldade para engolir alimento, dor abdominal, barulho ou ruídos no estômago, estômago cheio de ar, eliminação de gases ou flatulências, constipação, diarreia, presença de fezes moles ou duras e necessidade urgente de evacuar.

Os pacientes entrevistados foram divididos em grupos utilizando os sintomas atribuídos a região gastroduodenal: estômago cheio, náusea, dor no estômago, barulho ou ruídos no estômago e dor de fome. O GSRS tem uma escala do tipo Likert graduada de sete pontos. A confiabilidade e a validade do GSRS estão bem documentadas, e os valores de norma para uma população geral estão disponíveis (Kulich et al., 2008). A pontuação utilizada no estudo foi a partir de 4 pontos que é referente a desconforto moderado/poucas vezes.

Seis meses após a recuperação da COVID-19, os pacientes foram novamente contactados para a reavaliação dos sintomas dispépticos e gastroduodenais e convidados para realizarem endoscopia digestiva alta.

Os pacientes realizaram a endoscopia digestiva alta e teste de Urease para pesquisa de *Helicobacter Pylori*. bem como, participantes (não COVID) e sem sintomas gastroduodenais foram submetidos à endoscopia digestiva alta. Durante a endoscopia digestiva alta, seis amostras de biópsia da mucosa duodenal (segunda porção) foram coletadas para estudo (Figura 5).



Figura 4. Foto tirada durante a endoscopia digestiva para a retirada da biópsia.

Fonte: arquivo pessoal.

3.4 Avaliação da Resistência Elétrica Transepitelial (RET)

As biópsias foram inicialmente avaliadas sob lupa estereoscópica para determinação das superfícies “luminal e serosa” (Figura 6). Em seguida, as biópsias foram montadas em entre duas semicâmaras de Ussing (Mussler Scientific Instruments, Aachen, Alemanha), adaptadas especialmente para avaliação de biópsias da mucosa, com área de exposição de 0,017 cm² (Figura 7).

Após a montagem, tampão Krebs-Henseleit (pH 7,4; contendo NaCl 118 mM; KCl 4,7 mM; CaCl₂ 1,2 mM; MgSO₄ 1,2 mM; NaH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM e glicose 11 mM) foi adicionado em ambos os lados da câmara luminal e seroso, continuamente aerado com mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂) e mantida em temperatura à 37°C. O sistema foi equilibrado até que estabeleceu uma RET basal estável (~30 min). As biópsias que não cobriram completamente a área do orifício da câmara ou que apresentem RET basal < 50 Ω/cm² foram excluídas das análises.

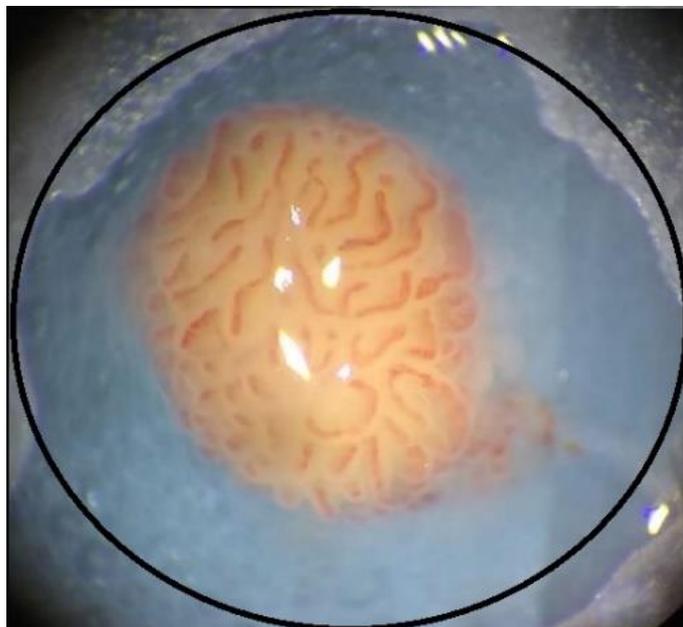


Figura 5. Biópsia duodenal vista sob lupa estereoscópica.

Fonte: arquivo pessoal.

A correção da resistência elétrica do meio e do circuito foi realizada inicialmente e acompanhada permanentemente por meio de eletrodos Ag/AgCl. Em seguida, foi realizada a montagem do tecido na câmara de Üssing, conforme descrito anteriormente. A RET basal foi calculada de acordo com a lei de Ohm, a partir das deflexões de voltagem induzidas por pulsos bipolares de corrente de 50 μA , com duração de 200 ms, a cada 6 s, aplicados por meio de fios de platina.

Todos os experimentos foram conduzidos em condições de circuito aberto. Após 30 minutos, o sistema obteve então a estabilidade, sendo possível estabelecer a RET basal representada por Ω/cm^2 . As alterações da RET foram representadas pela porcentagem (%) da resistência basal (corrigida pela área de exposição: Ω/cm^2) (WOODLAND et al., 2013).

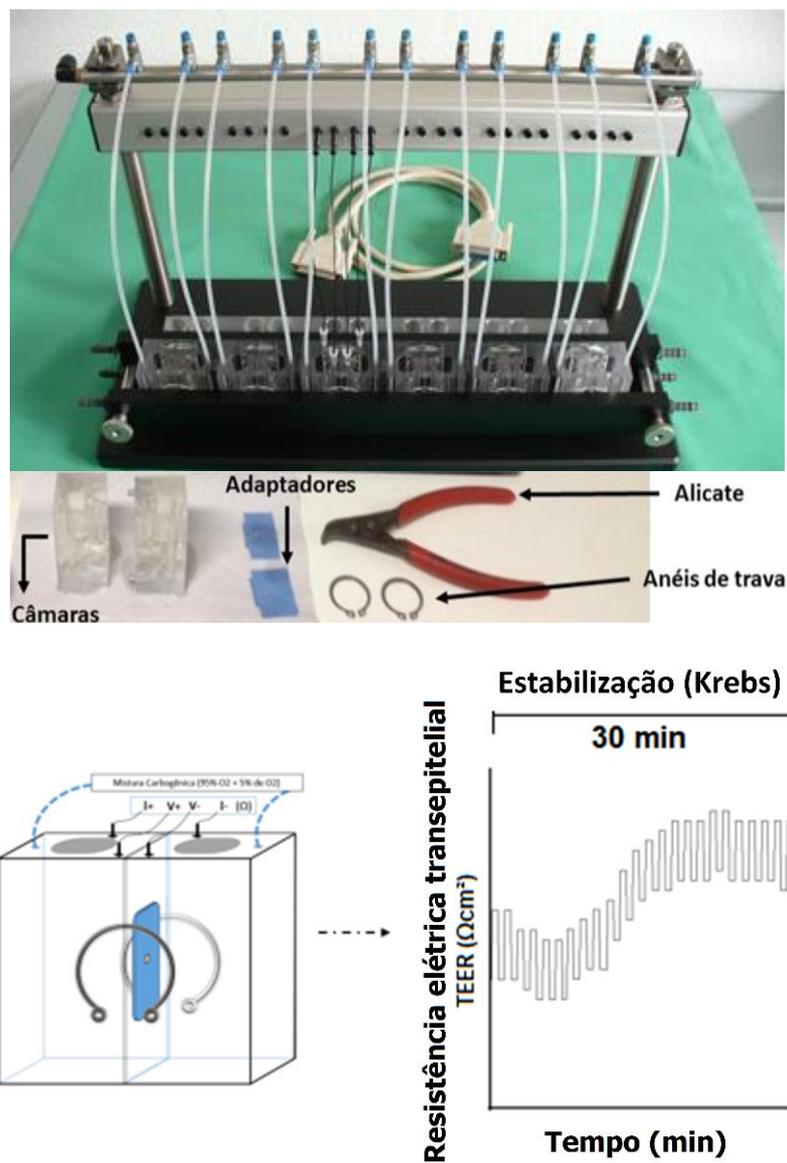


Figura 6. Foto típica de minicâmaras de Ussing. Representação esquemática do estudo da RET em câmara de Ussing.

Fonte: Foto adaptada de Humberto Barbosa.

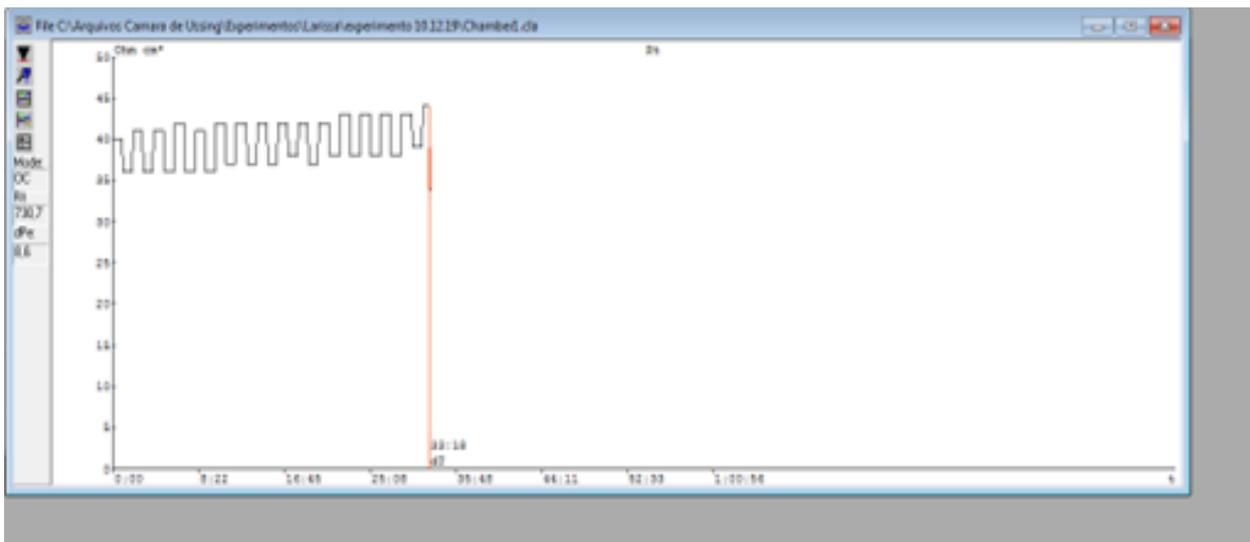


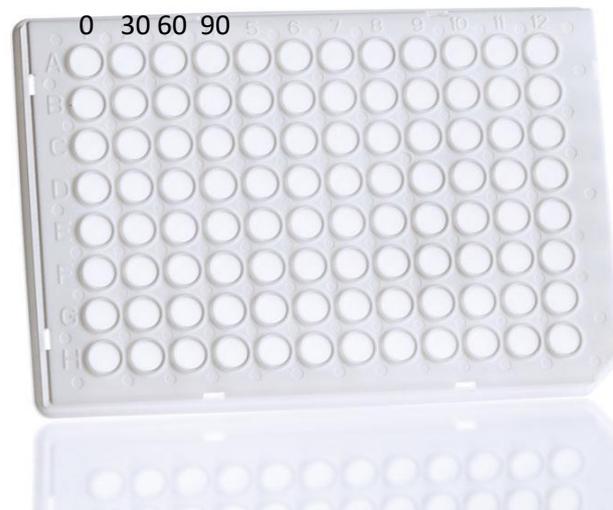
Figura 7. Figura típica do registro de duodeno após 30 minutos de estabilização da solução tampão Krebs-Henseleit (pH 7,4).

Fonte: foto arquivo pessoal

3.5 Avaliação da permeabilidade à fluoresceína

A permeabilidade foi avaliada após o término do registro da avaliação da TEER basal. Para este protocolo, os tecidos duodenais foram mantidos nas câmaras de Ussing, a solução do lado luminal das câmaras foi substituída por uma solução de KREBS, pH 7,4 contendo fluoresceína (375 kDa; 1 mg/ml), como um traçador permeável que passa pela via paracelular (Figura 9).

Uma amostra (100 μ l) foi retirada do lado seroso no tempo 0 (T0, Basal; Após a adição de fluoresceína) e em intervalos de 30 minutos durante 90 minutos (T30, T60 e T90). O marcador fluorescente será avaliado utilizando um leitor de fluorescência (FLUOstar Omega; BMG Labtech, Ortenberg, Alemanha), no qual será utilizado um comprimento de onda de excitação de 485nm e emissão de 538nm. Os valores de fluoresceína foram expressos em micromols por centímetro quadrado (μ mol/cm²), a partir de uma curva padrão realizada para cada análise (FARRÉ et al., 2007).



**Fluoresceína
(376 Da; 3.5 mg/ml):**

- * Tempo 00 minutos;
- * Tempo 30 minutos;
- * Tempo 60 minutos;
- * Tempo 90 minutos.

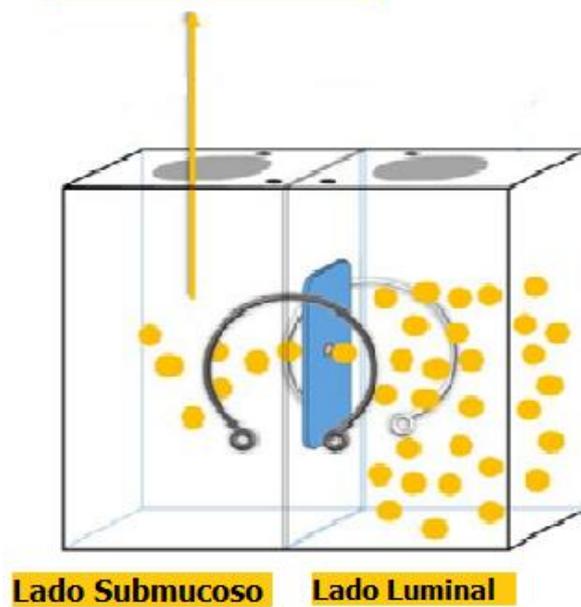


Figura 8. Representação esquemática do estudo da permeabilidade à fluoresceína na câmara de Ussing.

Fonte: Foto adaptada da dissertação de Humberto Barbosa.

3.6 Dosagens de citocinas

O ensaio de citocina multiplex foi realizado usando um kit MILLIPLEX® Cytokine/Chemokine 4-plex (Millipore Corporation, Billerica, MA, EUA) em amostras de biópsias duodenais de pacientes pós-covid e indivíduos saudáveis não infectados (Não-Covid). Os pacientes saudáveis não apresentaram sinais e sintomas de Covid-19 anterior ao dia da coleta.

Para análise, foram utilizados anticorpos IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF α . As concentrações dos marcadores foram medidas no instrumento Luminex® MAGPIX® com o software xPONENT® (Luminex Corporation, Austin, TX, EUA).

3.7 Análise estatística

Os resultados foram analisados usando o teste t de Student pareado e a análise de variância (ANOVA) de uma via conforme apropriado. Os resultados foram expressos como média \pm Erro Padrão da Média (variáveis com distribuição normal) ou pela mediana com mínimo e máximo (variáveis sem distribuição normal), sendo as diferenças consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$. Os dados foram analisados através do programa estatístico GraphPad Prism 7.0®.

3.8 Aspectos éticos e legais

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC) (Parecer 5.342.989). Todos os participantes foram informados sobre a natureza e o objetivo do estudo e o consentimento informado por escrito foi obtido (APENDICE B).

4 RESULTADOS

Tomando para análise toda a amostra, 55 participantes completaram os questionários no período durante e após a COVID-19. Sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino (61,8%) e a média de idade foi de 46,6 anos (Tabela 2). Conforme demonstrado abaixo, mais de 70% dos pacientes apresentavam comorbidades previamente diagnosticadas e a duração de internação superior 8 dias foi de 69,1%. Sintomas como dispnéia (60,0%), diarreia (34,5%) e náusea ou vômito (27,3%) foram os mais relatados pelos entrevistados. Em relação às intervenções e medicamentos utilizados durante a internação por COVID-19, 49 pacientes usaram antibioticoterapia (89,3%), 47 usaram corticosteroides (84,4%), 41 usaram oxigenoterapia (74,5%) e 32 usaram anticoagulantes (58,2%).

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes hospitalizados por COVID-19.

		Total (%) n=55
Gênero	homens	34 (61,8)
Idade	média	46,60
Náusea/vômitos	sim	15 (27,2)
Diarréia	sim	19 (34,5)
Oxigenoterapia	sim	41 (74,5)
Comorbidades prévias	sim	39 (70,9)
Tempo de internamento >8 dias	sim	38 (69,1)
Antibiótico	sim	49 (89,2)
Corticóide	sim	47 (85,4)
Anticoagulante	sim	32 (58,1)
Dispneia	sim	33 (60)

4.1 Prevalência e frequência de sintomas dispépticos em pacientes pós-COVID-19

Ao observar a prevalência de sintomas dispépticos durante a COVID-19, 19 pacientes (34,5%) apresentaram sintomas dispépticos, 16 dos quais foram caracterizados como dispepsia tipo pós-alimentar e 8 apresentavam dispepsia tipo dor.

Ao separar os pacientes em dois grupos: com dispepsia ou sem dispepsia, observa-se que a maioria é representada pelo sexo masculino, tendo a média de idade de 47,5 e 45 anos respectivamente (Tabela 3). Em ambos os grupos, mais de 70% dos pacientes apresentavam comorbidades previamente diagnosticadas e a prevalência de internação superior 8 dias foi acima de 55%.

Quando observados os sintomas como náuseas e vômitos, o grupo dos pacientes sem dispepsia apresentou 16,6% e os dispépticos 42,1%, o que demonstrou significância estatística ($p=0,0432$). Sintomas como dispnéia, diarreia e o uso de oxigenoterapia não se observou significância estatística.

Tabela 3. Caracterização dos pacientes com ou sem dispepsia quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19.

		Sem dispepsia (%) n= 36	Dispepsia (%) n= 19	Valor P
Gênero	homens	24 (66,6)	11 (57,8)	0,3613
Idade	média	47,5	45	0,0601
Náusea/vômitos	sim	6 (16,6)	8 (42,1)	0,0432*
Diarreia	sim	8 (22,2)	8 (42,1)	0,1099
Dispnéia	sim	18 (50)	12 (63,1)	0,2596
Oxigenoterapia	sim	24 (66,6)	17 (89,4)	0,0601
Comorbidades prévias	sim	26 (72,2)	14 (73,6)	0,5857
Tempo de internamento >8 dias	sim	27 (75)	11 (57,8)	0,159

* $p<0,05$ Teste de Fisher.

Posteriormente, os pacientes dispépticos foram divididos em dois grupos, os que apresentaram dispepsia tipo pós-alimentar e dispepsia tipo dor.

Caracterizando os pacientes dispépticos tipo pós-alimentar e sem dispepsia tipo pós-alimentar, observa-se novamente que a maioria é representada pelo sexo masculino, tendo a média de idade de 47,5 e 43,31 anos respectivamente (Tabela 4). Em ambos os

grupos, os pacientes apresentavam comorbidades previamente diagnosticadas superior a 70%, e a prevalência de internação superior 8 dias foi acima de 50%.

Quando observados os sintomas como náuseas e vômitos, o grupo dos pacientes sem dispepsia tipo pós-alimentar apresentou 16,6% e o grupo com dispepsia tipo pós-alimentar (50%), o que demonstrou significância estatística ($p=0,0169$), assim como houve significância estatística quando comparado o sintoma diarreia entre os grupos ($p=0,0485$). Já nos critérios como dispnéia e o uso de oxigenoterapia não se observou significância estatística.

Tabela 4. Caracterização dos pacientes com ou sem dispepsia do tipo pós alimentar quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19.

		Sem dispepsia pós alimentar (%) n=36	Dispepsia pós alimentar (%) n=16	Valor P
Gênero	homens	25 (69,4)	10 (62,5)	0,4262
Idade	média	47,5	43,31	
Náusea/vômitos	sim	6 (16,6)	8 (50)	0,0169*
Diarreia	sim	8 (22,2)	8 (50)	0,0485*
Oxigenoterapia	sim	24 (66,6)	14 (87,5)	0,108
Comorbidades prévias	sim	26 (72,2)	14 (87,5)	0,2004
Tempo de internamento >8 dias	sim	27 (75)	8 (50)	0,0745

* $p<0,05$ Teste de Fisher.

Em relação ao grupo de participantes que apresentaram dispepsia tipo dor comparado com o grupo sem dispepsia tipo dor, a maioria é representada pelo sexo masculino e tiveram a média de idade de 46 e 51,3 anos respectivamente (Tabela 5).

Quando observados o sintoma de diarreia, o grupo dos pacientes sem dispepsia tipo dor apresentou 28,7% e os pacientes com dispepsia tipo dor 83,3%, o que demonstrou significância estatística ($p=0,0154$). Sintomas como náuseas e vômitos, dispnéia e o uso de oxigenoterapia durante a internação não se observou significância estatística.

Tabela 5. Caracterização dos pacientes com ou sem dispepsia do tipo dor quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19.

		Sem dispepsia tipo dor (%) n=49	Dispepsia tipo dor (%) n=6	Valor P
Gênero	homens	31 (63,2)	3 (50)	0,4161
Idade	média	46	51,3	
Náusea/vômitos	sim	13 (26,5)	2 (33,3)	0,5271
Diarréia	sim	14 (28,5)	5 (83,3)	0,0154*
Oxigenoterapia	sim	36 (73,4)	5 (83,3)	0,517
Comorbidades prévias	sim	33 (67,3)	6 (100)	0,1125
Tempo de internamento >8 dias	sim	35 (71,4)	3 (50)	0,2641

*P<0,05 Teste de Fisher.

Seis meses após a recuperação da COVID-19, os mesmos pacientes foram convidados a serem reavaliados. Vinte e quatro (43,6%) relataram sintomas dispépticos, dos quais 19 apresentaram sintomas caracterizados como dispepsia tipo pós-alimentar e 16 dispepsia tipo dor. Observa-se que houve um aumento de 9% na presença dos sintomas entre os pacientes quando comparados durante e após a COVID-19 e uma prevalência do grupo com dispepsia tipo pós-alimentar.

Ao comparar a frequência dos sintomas dispépticos durante e após a COVID-19, houve um aumento significativo no total de escores dos sintomas dispépticos relatados pelos pacientes (Durante: $5,5 \pm 0,5$ vs. Após: $7,0 \pm 0,6$, $p = 0,009$) (Fig. 9A).

Além disso, quando os sintomas dispépticos foram considerados individualmente, também foi observado um aumento da frequência no sintoma de plenitude pós-prandial (Durante: $1,7 \pm 0,2$ vs. Após: $2,8 \pm 0,3$, $p = 0,009$) (Fig. 9B) e na dor epigástrica e queimação (Durante: $1,5 \pm 0,2$ vs. Após: $2,4 \pm 0,3$, $p = 0,016$) (Fig. 9C), mas não houve significância estatística no sintoma de saciedade precoce (Durante: $2,2 \pm 0,3$ vs. Após: $1,7 \pm 0,2$) (Fig. 9D).

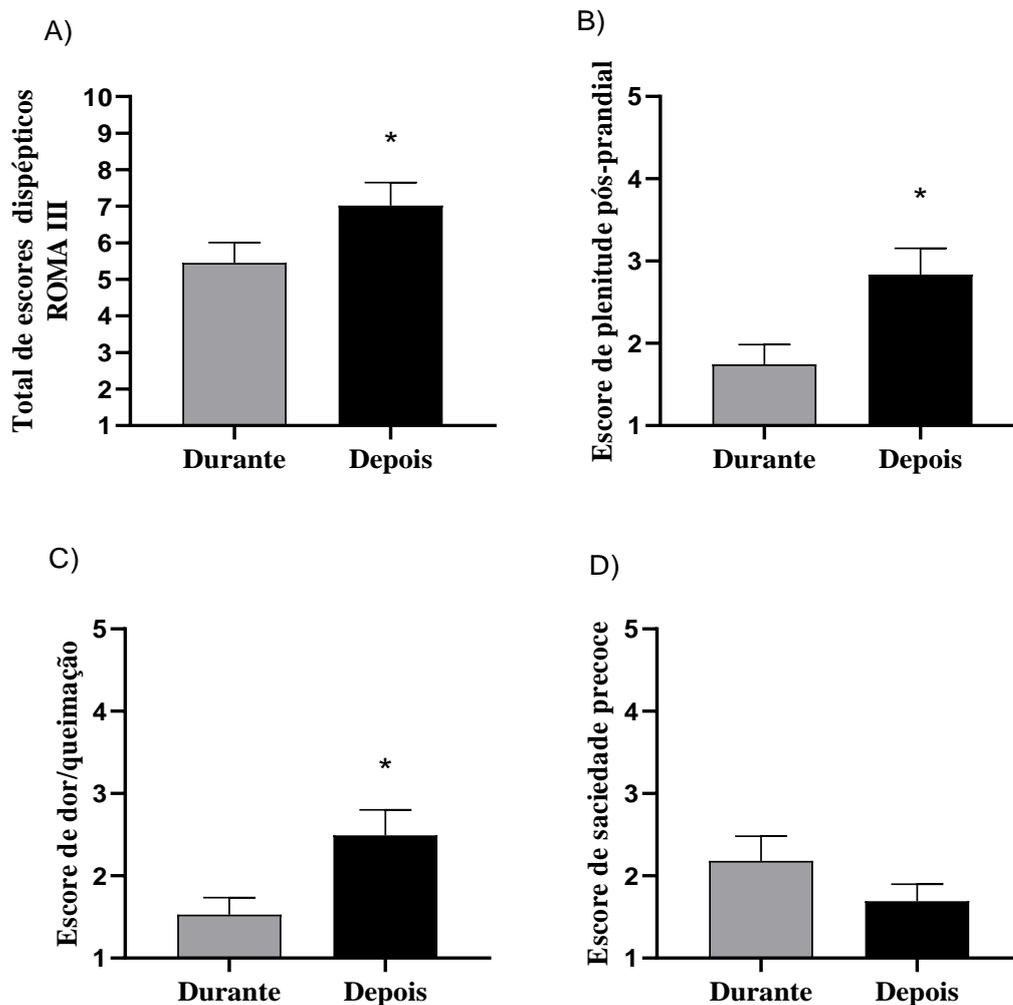


Figura 9. Evolução da frequência dos sintomas dispépticos durante e depois da infecção do vírus SARS-CoV-2 de acordo com o ROMA III. A: soma total dos escores dispépticos, B: soma dos escores de plenitude pós-prandial, C: somas dos escores de dor/queimação epigástrica e D: soma dos escores de saciedade precoce, durante e depois da COVID-19. N = 55 por grupo. Os valores correspondem a média \pm SEM. Teste t Student, *p < 0.05 vs. durante.

4.2 Prevalência e frequência de sintomas gástricos em pacientes pós-COVID-19

Ao comparar os aspectos de gravidade e clínica dos pacientes, de acordo com o questionário GSRS, dividiu-se conforme os sintomas gástricos: estômago cheio, náusea, dor no estômago, barulho ou ruídos no estômago e dor de fome.

Nos pacientes sem a presença de estômago cheio e pacientes com presença de estômago cheio observa-se a prevalência do sexo masculino, tendo a média de idade acima de 45 anos em ambos os grupos (Tabela 6).

Quando observado o sintoma de diarreia, o grupo dos pacientes sem a presença de estômago cheio apresentou 28% e os pacientes com sintoma de estômago cheio 100%, o que demonstrou significância estatística ($p=0,0033$). Outros aspectos como comorbidades prévias, internação hospitalar, bem como, sintomas como dispnéia, náusea e vômitos e intervenções e medicamentos utilizados durante a internação não houve significância estatística.

Tabela 6. Caracterização dos pacientes com ou sem a presença estômago cheio quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS.

		Sem estômago cheio	Estômago cheio (%)	Valor P
		(%) n= 50	n= 5	
Gênero	homens	32 (64)	2 (40)	0,2788
Idade	média	46,6	49,5	
Náusea/vômitos	sim	12 (24)	3 (60)	0,1186
Diarreia	sim	14 (28)	5 (100)	0,0033*
Oxigenoterapia	sim	36 (72)	5 (100)	0,2154
Comorbidades prévias	sim	14 (28)	3 (60)	0,1652
Tempo de internamento >8 dias	sim	36 (72)	2 (40)	0,1652
Antibiótico	sim	44 (88)	5 (100)	0,5482
Anticoagulante	sim	29 (58)	3 (60)	0,6564
Corticoide	sim	42 (84)	5 (100)	0,4409
Dispnéia	sim	29 (58)	4 (80)	0,327

* $p<0,05$ Teste de Fisher.

Comparando o grupo de pacientes sem náusea com os pacientes que referiram náusea, houve a prevalência do sexo masculino, tendo a média de idade de 46 anos nos

dois grupos (Tabela 7). Não foi observado significância estatística nos aspectos clínicos e de gravidade.

Tabela 7. Caracterização dos pacientes com ou sem náuseas quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS.

		Sem náusea (%) n= 46	Náusea (%) n= 9	Valor P
Gênero	homens	31 (67,3)	4 (44,4)	0,1755
Idade	média	46,3	46,7	
Náusea/vômitos	sim	8 (17,3)	7 (77,7)	0,0008*
Diarréia	sim	14 (30,4)	5 (55,5)	0,1436
Oxigenoterapia	sim	33 (71,7)	8 (88,8)	0,2655
Comorbidades prévias	sim	35 (76)	5 (55,5)	0,193
Tempo de internamento >8 dias	sim	38 (82,6)	7 (77,7)	0,5216
Antibiótico	sim	40 (86,9)	9 (100)	0,3231
Anticoagulante	sim	27 (58,6)	5 (55,5)	0,5712
Corticoide	sim	39 (84,7)	8 (88,8)	0,61
Dispneia	sim	27 (58,6)	6 (66,6)	0,4776

*p<0,05 Teste de Fisher.

Ao caracterizar os pacientes sem dor no estômago e com presença de dor no estômago, observa-se 68% e 20% são do sexo masculino respectivamente, tendo a média acima de 46 anos (Tabela 8). Quando observados os sintomas como náuseas e vômitos, o grupo dos pacientes sem dor no estômago apresentou 22% e o outro grupo referido 80%, o que demonstrou significância estatística ($p=0,0166$), bem como houve diferença estatística quando comparado o sintoma diarreia entre os grupos ($p=0,0033$). Nos outros aspectos clínicos e de gravidade não se observou significância estatística.

Tabela 8. Caracterização dos pacientes com ou sem dor no estômago quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS.

		Sem dor no estômago (%) n= 50	Dor no estômago (%) n= 5	Valor P
Gênero	homens	34 (68)	1 (20)	0,0532
Idade	média	46,3	50	
Náusea/vômitos	sim	11 (22)	4 (80)	0,0166*
Diarréia	sim	14 (28)	5 (100)	0,0033*
Oxigenoterapia	sim	38 (76)	5 (100)	0,2767
Comorbidades prévias	sim	38 (76)	2 (40)	0,1186
Tempo de internamento >8 dias	sim	35 (70)	3 (60)	0,495
Antibiótico	sim	44 (88)	5 (100)	0,5482
Corticoide	sim	42 (84)	5 (100)	0,4409
Dispnéia	sim	29 (58)	4 (80)	0,327
Anticoagulante	sim	30 (60)	2 (40)	0,3436

*p<0,05 Teste de Fisher.

Ao comparar os grupos dos pacientes sem e com presença de barulhos ou ruídos no estômago, 65,7% e 52,9% respectivamente foram representados pelo sexo masculino e a média de idade foi de 46 anos (Tabela 9).

Sintomas como dispnéia, náusea ou vômitos e diarreia foram relatados pelos entrevistados, porém não houve significância estatística, assim como nos outros critérios de gravidade (Tabela 9).

Tabela 9. Caracterização dos pacientes com ou sem barulhos ou ruídos no estômago quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS.

		Sem barulhos ou ruídos no estômago (%) n= 38	Barulhos ou ruídos no estômago (%) n= 17	Valor P
Gênero	homens	25 (65,7)	9 (52,9)	0,2707
Idade	média	46,5	46,9	
Náusea/vômitos	sim	10 (26,3)	5 (29,4)	0,5276
Diarréia	sim	13 (34,2)	6 (35,2)	0,5855
Oxigenoterapia	sim	30 (78,9)	11 (64,7)	0,214
Comorbidades prévias	sim	28 (73,6)	11 (64,7)	0,3555
Tempo de internamento >8 dias	sim	26 (68,4)	12 (70,5)	0,5675
Antibiótico	sim	33 (86,8)	16 (94,1)	0,3896
Anticoagulante	sim	24 (63,1)	8 (47)	0,205
Corticoide	sim	27 (71)	11 (64,7)	0,4325
Dispneia	sim	23 (60,5)	10 (58,8)	0,5677

Já os pacientes sem dor de fome e com dor de fome, observa-se que 69,7% e 33,3% dos pacientes respectivamente são do sexo masculino, tendo a média de idade acima de 40 anos. Quando observados os outros aspectos clínicos e de gravidade não houve significância estatística (Tabela 10).

Tabela 10. Caracterização dos pacientes com ou sem dor de fome quanto aos aspectos clínicos e de gravidade da COVID-19 de acordo com o GSRS.

		Sem dor de fome (%) n= 43	Dor de fome (%) n= 12	Valor P
Gênero	homens	30 (69,7)	4 (33,3)	0,026*
Idade	média	47,2	44,4	
Náusea/vômitos	sim	9 (20,9)	6 (50)	0,0549
Diarréia	sim	13 (30,2)	6 (50)	0,1755
Oxigenoterapia	sim	32 (74,4)	9 (75)	0,642
Comorbidades prévias	sim	29 (67,4)	10 (83,3)	0,2439
Tempo de internamento >8 dias	sim	29 (67,4)	9 (75)	0,452
Antibiótico	sim	38 (88,3)	11 (91,6)	0,6088
Anticoagulante	sim	27 (62,7)	5 (41,6)	0,1633
Corticoide	sim	30 (69,7)	7 (58,3)	0,3386
Dispneia	sim	24 (55,8)	9 (75)	0,1946

*p<0,05 Teste de Fisher.

Por outro lado, ao comparar a evolução da frequência e intensidade dos sintomas gástricos durante e após a COVID-19, houve um aumento significativo na pontuação total dos sintomas gástricos relatados pelos pacientes (Durante: $5,1 \pm 0,4$ vs. Após: $7,6 \pm 0,6$, $p = 0,0003$) (Fig. 10A).

Além disso, quando os sintomas gástricos foram considerados individualmente, também foi observado aumento da frequência e intensidade no sintoma de dor no estômago (Durante: $1,5 \pm 0,1$ vs. Após: $2,4 \pm 0,2$, $p = 0,0032$) (Fig. 10B) e no sintoma de estômago cheio (Durante: $1,5 \pm 0,1$ vs. Após: $2,7 \pm 0,2$, $p = 0,0002$) (Fig. 10D). Não houve significância estatística nos sintomas barulhos ou ruídos no estômago (Durante: $1,9 \pm 0,1$ vs. Após: $2,5 \pm 0,2$) (Fig. 10C), dor de fome (Durante: $1,6 \pm 0,1$ vs. Após: $2,0 \pm 0,2$) (Fig. 2E) e náusea (Durante: $1,8 \pm 0,1$ vs. Após: $2,3 \pm 0,2$) (Fig. 10F).

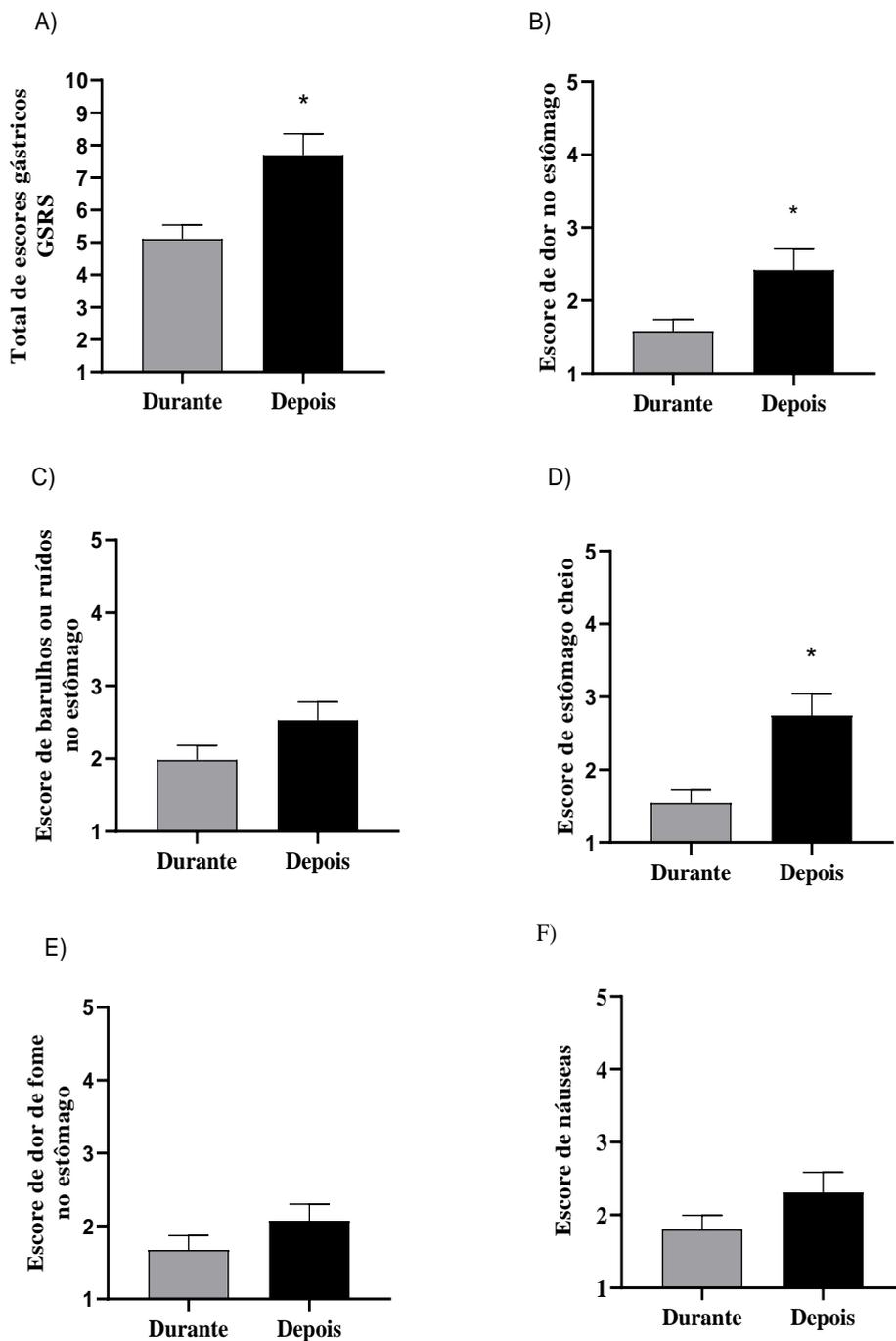


Figura 10. Evolução da frequência e intensidade dos sintomas gastroduodenais durante e depois da infecção do vírus SARS-CoV-2 de acordo com o questionário GSRS. A: total de escores gástricos GSRS, B: escores dos sintomas de dor de estômago, C: escores dos sintomas de barulhos ou ruídos no estômago, D: escores dos sintomas de estômago cheio, E: escores dos sintomas de dor de fome no estômago e F: escores dos sintomas de náuseas durante e depois da COVID-19. N = 55 por grupo. Os valores correspondem a média \pm SEM. Teste t Student, *p < 0.05 vs. durante.

Tomando para análise os vinte e cinco pacientes que se submeteram a endoscopia digestiva alta após recuperação da COVID-19, 48% dos pacientes eram do sexo masculino e a média de idade foi de 46,9 anos (Tabela 11). A maioria apresentava comorbidades previamente diagnosticadas e a prevalência de internação superior 8 dias nos pacientes foi maior que 60%. Sintomas como dispnéia, náusea ou vômito e diarreia foram os mais relatados pelos entrevistados. Em relação às intervenções e medicamentos utilizados durante a internação por COVID-19, a maioria usou oxigenoterapia, antibioticoterapia, corticosteroides e anticoagulantes, sendo esse grupo semelhante ao grupo da amostra total.

Após realizada a endoscopia digestiva alta, 20% desse grupo apresentaram teste de *Helicobacter Pylori* positivo conforme podemos observar abaixo na tabela 11. Os resultados da endoscopia variaram entre normal, pangastrite erosiva e enatêmica leve ou moderada.

Tabela 11. Características clínicas e demográficas dos pacientes pós-COVID-19 que realizaram endoscopia digestiva.

		Total (%) n=25
Gênero	homens	12 (48)
Idade	média	46,92
Náusea/vômitos	sim	8 (32)
Diarréia	sim	12 (48)
Oxigenoterapia	sim	20 (80)
Comorbidades prévias	sim	19 (76)
Tempo de internamento	sim	16 (64)
Antibiótico	sim	23 (92)
Corticóide	sim	21 (84)
Anticoagulante	sim	16 (64)
Dispnéia	sim	16 (64)
H.pylori +	sim	5 (20)

4.3 RET em pacientes dispépticos e pacientes com sintomas gástricos pós-COVID-19

O RET basal da mucosa duodenal não foi significativamente diferente entre os grupos (Não-COVID-19: $30,9 \pm 4,1$ vs. Sem dispepsia tipo pós-alimentar COVID-19: $28,9 \pm 3,1$ vs. Dispepsia pós-alimentar COVID-19: $37,8 \pm 3,2 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 11A) e (Não-COVID-19: $30,9 \pm 4,1$ vs. Sem dispepsia tipo dor COVID-19: $29,6 \pm 3,6$ vs. Dispepsia tipo dor COVID-19: $35,5 \pm 3,6 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 11B). No entanto, a exposição à solução de pH 1,5 causou uma diminuição significativa na resistência após 30 min ($p < 0,05$) em indivíduos saudáveis (pH 7,4: $97,2 \pm 3,1$ vs. pH 1,5: $79,2 \pm 8,3$), já nos pacientes com COVID-19 não houve essa diminuição (Sem dispepsia tipo pós-alimentar COVID-19 pH 7,4: $91,6 \pm 1,9$ vs. pH 1,5: $93,3 \pm 2,4$; Dispepsia tipo pós-alimentar COVID-19 pH 7,4: $81,7 \pm 5,4$ vs. pH 1,5: $85,9 \pm 5,0 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 11C).

Da mesma forma, observou-se uma diminuição significativa na resistência após 30 min ($p < 0,05$) quando comparado indivíduos saudáveis (pH 7,4: $97,2 \pm 3,1$ vs. pH 1,5: $79,2 \pm 8,3$) com pacientes sem dispepsia tipo dor COVID-19 (pH 7,4: $90,9 \pm 2,5$ vs. pH 1,5: $93,3 \pm 1,9$) e pacientes com dispepsia tipo dor COVID-19 (pH 7,4: $81,8 \pm 4,3$ vs. pH 1,5: $82,1 \pm 6,1$) (Fig. 11D).

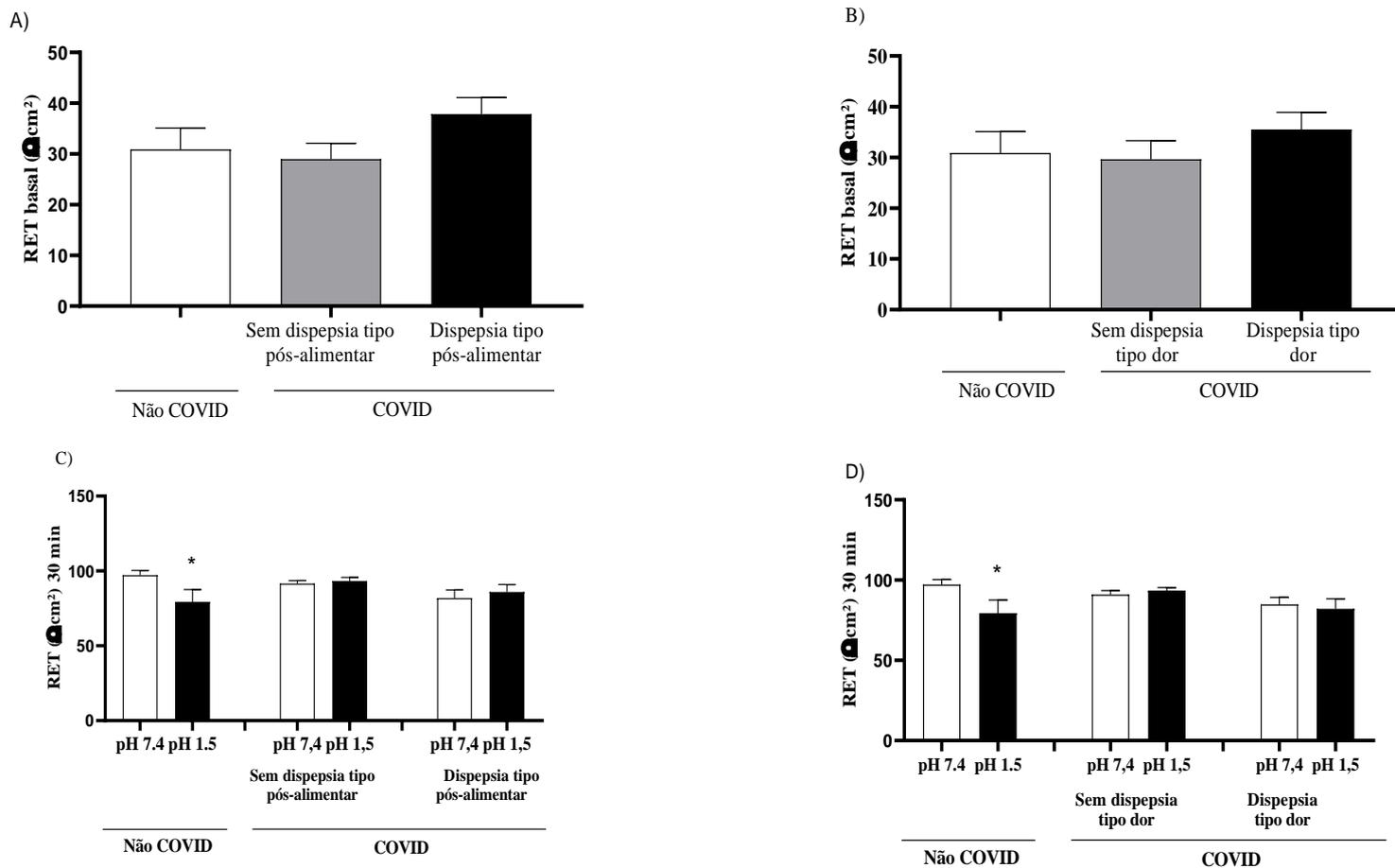


Figura 11. Resistência elétrica transepitelial de tecido duodenal de indivíduos saudáveis (Não COVID), pacientes pós-COVID não dispépticos e dispépticos de acordo com ROMA III. A: Resistência elétrica transepitelial basal de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de dispepsia pós-alimentar e B: Resistência elétrica transepitelial basal de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem dispepsia tipo dor. Após 30 minutos de exposição a solução fisiológica pH 7,4 e a solução ácida pH 1,5, C: Resistência elétrica transepitelial de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de dispepsia pós-alimentar e D: Resistência elétrica transepitelial de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de dispepsia tipo dor. O número de biópsias duodenais analisadas varia de 6 a 13 em cada grupo. Resultados expressos como média \pm SEM e analisados pelos testes one-way ANOVA ou teste t de Student quando apropriado; * $p < 0.05$ vs. pH 7,4 Não COVID.

Ao analisar os pacientes com sintomas gástricos, a RET basal da mucosa duodenal não foi significativamente diferente entre os grupos (Não-COVID-19: $30,9 \pm 4,1$ vs. Sem estômago cheio COVID-19: $32,6 \pm 4,2$ vs. Estômago cheio COVID-19: $32,3 \pm 2,7 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 12A), (Não-COVID-19: $30,9 \pm 4,1$ vs. Sem dor no estômago COVID-19: $29,5 \pm 3,8$ vs. Dor no estômago COVID-19: $36,0 \pm 3,1 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 12B) e (Não-COVID-19: $30,9 \pm 4,1$ vs. Sem náusea COVID-19: $30,5 \pm 3,6$ vs. Náusea COVID-19: $36,1 \pm 3,1 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 12C).

No entanto, a exposição à solução de pH 1,5 causou uma diminuição significativa na resistência após 30 min ($p < 0,05$) em indivíduos saudáveis (pH 7,4: $97,2 \pm 3,1$ vs. pH 1,5: $79,2 \pm 8,3 \Omega \cdot \text{cm}^2$) e nos pacientes com sintoma de estômago cheio COVID-19 (pH 7,4: $96,0 \pm 2,1$ vs. pH 1,5: $82,9 \pm 4,1 \Omega \cdot \text{cm}^2$), já nos pacientes sem sintoma de estômago cheio COVID-19 não houve essa diminuição (pH 7,4: $90,3 \pm 1,8$ vs. pH 1,5: $81,7 \pm 5,5 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 12D).

Da mesma forma, observou-se redução nos outros sintomas gástricos quando comparado indivíduos saudáveis após 30 min ($p < 0,05$) em indivíduos saudáveis (pH 7,4: $97,2 \pm 3,1$ vs. pH 1,5: $79,2 \pm 8,3 \Omega \cdot \text{cm}^2$) e nos pacientes com dor no estômago COVID-19 (pH 7,4: $95,1 \pm 2,1$ vs. pH 1,5: $78,9 \pm 4,8 \Omega \cdot \text{cm}^2$), já nos pacientes sem dor no estômago COVID-19 não houve essa diminuição (pH 7,4: $90,6 \pm 1,9$ vs. pH 1,5: $85,6 \pm 5,0 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 12E). Como também em indivíduos saudáveis (pH 7,4: $97,2 \pm 3,1$ vs. pH 1,5: $79,2 \pm 8,3 \Omega \cdot \text{cm}^2$) e nos pacientes com náusea COVID-19 (pH 7,4: $94,3 \pm 2,2$ vs. pH 1,5: $76,4 \pm 4,7 \Omega \cdot \text{cm}^2$), já nos pacientes sem náusea COVID-19 não houve diminuição da resistência (pH 7,4: $91,9 \pm 2,0$ vs. pH 1,5: $87,1 \pm 4,7 \Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 12F).

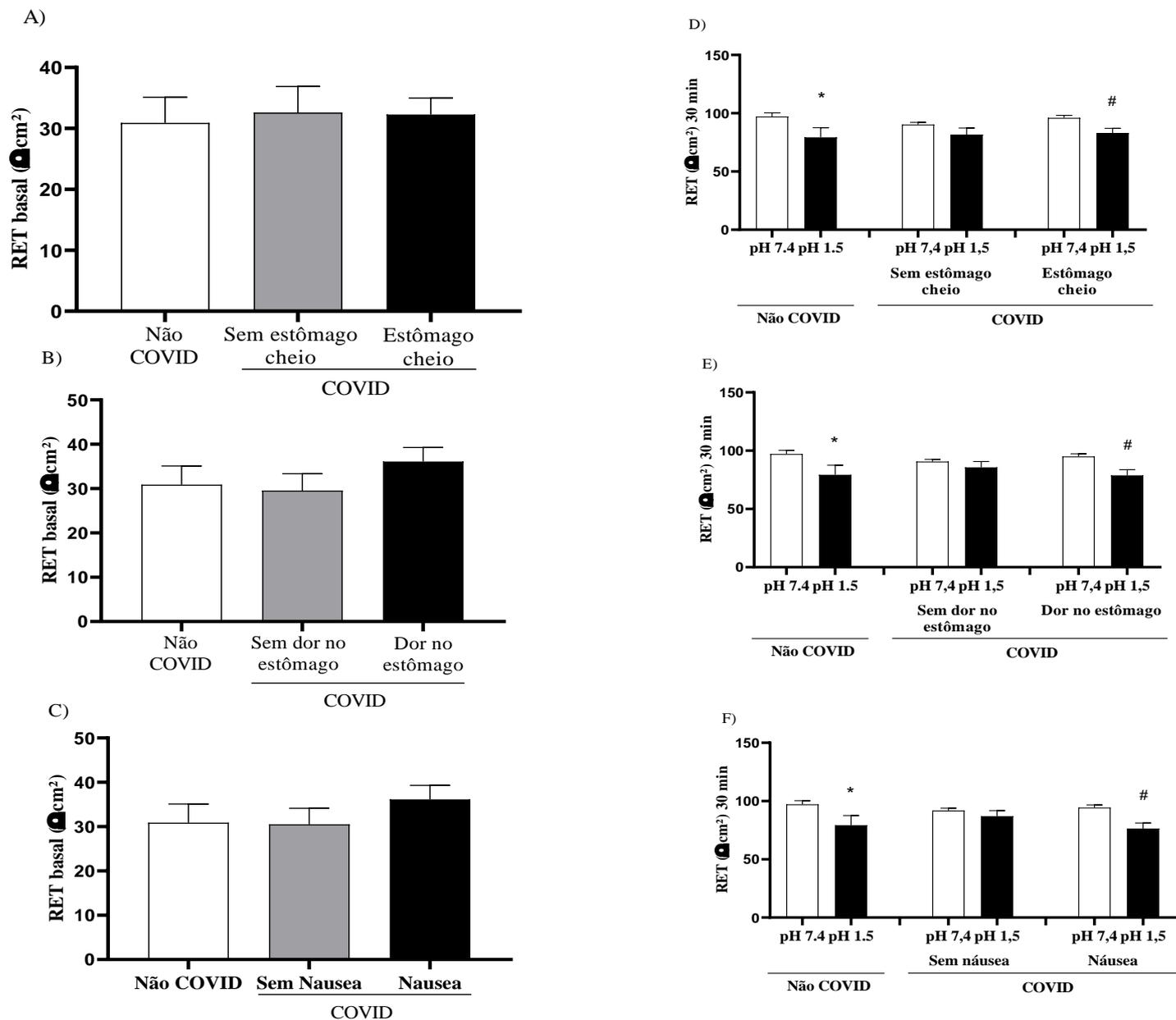


Figura 12. Resistência elétrica transepitelial de tecido duodenal de indivíduos saudáveis (Não COVID), pacientes pós-COVID de acordo com o questionário GSRS. RET basal de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de estômago cheio (A), dor no estômago (B) e náusea (C). Após 30 minutos de exposição a solução fisiológica pH 7,4 e a solução ácida pH 1,5, RET de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de estômago cheio (D), dor no estômago (E) e náusea (F). O número de biópsias duodenais analisadas varia de 6 a 13 em cada grupo. Resultados expressos como média \pm SEM e analisados pelos testes one-way ANOVA ou teste t de Student quando apropriado; * $p < 0.05$ vs. pH 7,4 Não COVID; # $p < 0.05$ vs. pH 7,4 COVID com sintoma.

4.4 Permeabilidade duodenal à fluoresceína em pacientes dispépticos e com sintomas gástricos pós-COVID-19

Conforme mostrado na Figura 13A, houve diminuição significativa na permeabilidade da mucosa duodenal ao comparar pacientes com dispepsia tipo pós-alimentar com COVID-19, pacientes sem dispepsia tipo pós-alimentar com COVID-19 e indivíduos saudáveis ($p=0,0305$). Assim como na Figura 13B, houve diminuição significativa na variação da permeabilidade da mucosa duodenal, ao comparar pacientes com dispepsia tipo dor com COVID-19, pacientes sem dispepsia tipo dor com COVID-19 e indivíduos saudáveis ($p=0,0208$).

Mesmo após 90 min de exposição à fluoresceína, não houve alteração na permeabilidade entre os grupos dos pacientes com ou sem dispepsia tipo pós-alimentar e indivíduos saudáveis (Fig. 13C). No entanto, entre os grupos dos pacientes com ou sem dispepsia tipo dor e indivíduos saudáveis houve diferença estatística após 90 min de exposição à fluoresceína (Fig. 13D) ($p=0,0101$).

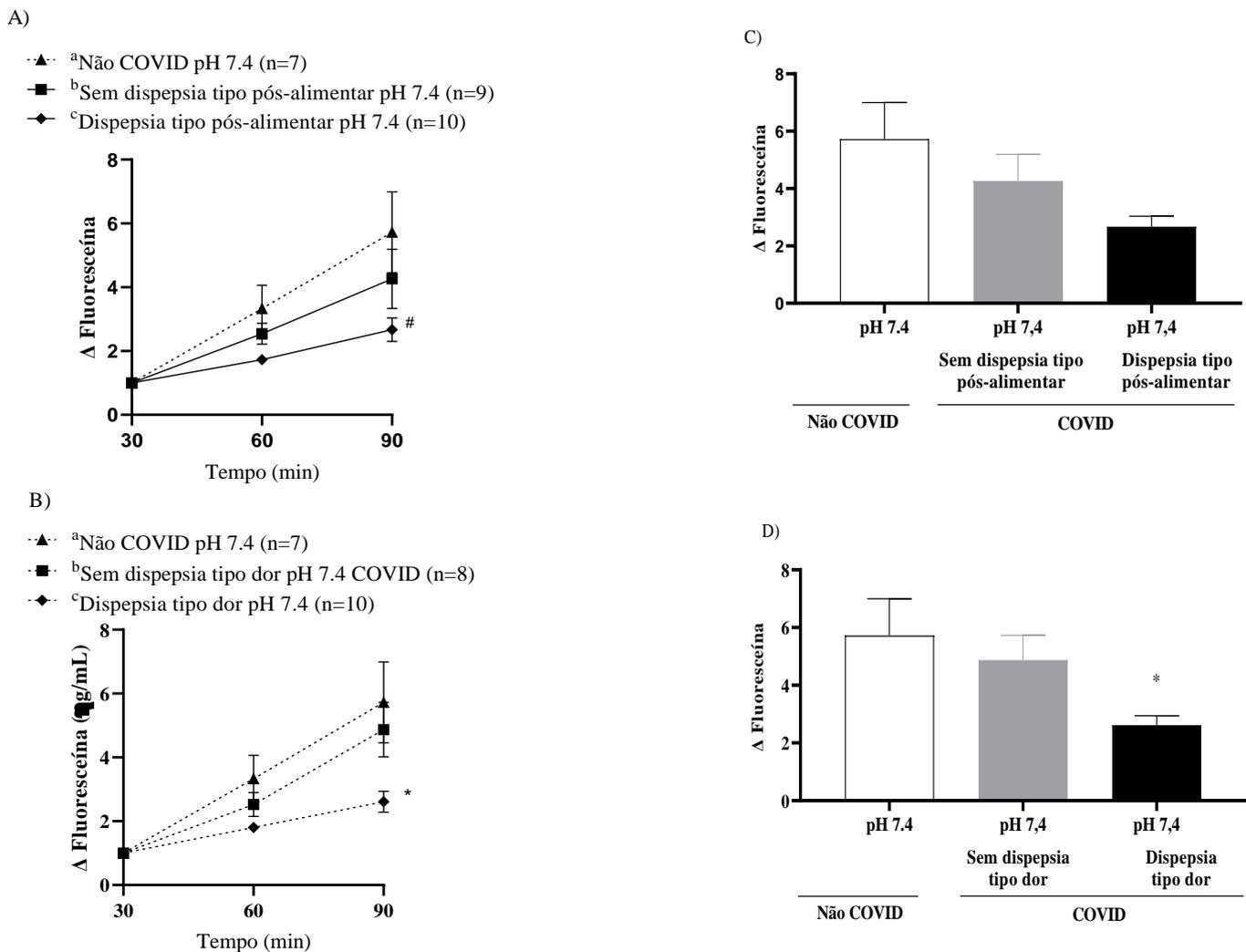


Figura 13. A permeabilidade duodenal à variação da fluoresceína em indivíduos saudáveis (Não COVID), pacientes pós-COVID não dispépticos e dispépticos de acordo com ROMA III. Permeabilidade duodenal de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de dispepsia tipo pós-alimentar (A) e dispepsia tipo dor (B). Permeabilidade duodenal de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de dispepsia tipo pós-alimentar (C) e tipo dor (D) após 90 minutos de exposição a solução fisiológica pH 7.4. O número de biópsias duodenais analisadas varia de 7 a 10 em cada grupo. Resultados expressos como média \pm SEM e analisado pelos testes one-way ANOVA ou teste t de Student quando apropriado; #p < 0.05 vs. pH 7.4 Não COVID; *P < 0.05 vs. pH 7.4 Não COVID.

Em relação ao grupo dos sintomas gástrico, como mostrado na Figura 14A, houve diminuição estatística na variação da permeabilidade da mucosa duodenal, ao comparar pacientes com sintoma de estômago cheio COVID-19, pacientes sem sintoma de estômago cheio COVID-19 e indivíduos saudáveis ($p=0,0026$). Assim como na Figura 14B, houve diminuição significativa na variação da permeabilidade da mucosa duodenal, ao comparar pacientes com dor no estômago COVID-19, pacientes sem dor no estômago COVID-19 e indivíduos saudáveis ($p=0,0176$). E, ao comparar pacientes com náusea COVID-19, pacientes sem náusea COVID-19 e indivíduos saudáveis ($p=0,0015$) (Fig. 14C).

Após 90 minutos de exposição à fluoresceína, houve diminuição na permeabilidade entre os grupos dos pacientes com ou sem estômago cheio e indivíduos saudáveis (Fig. 14D) ($p=0,0320$). Também entre os grupos dos pacientes com ou sem dor no estômago e indivíduos saudáveis (Fig. 14E) ($p=0,0182$) e entre os grupos dos pacientes com ou sem náusea e indivíduos saudáveis houve diminuição estatística após 90 min de exposição à fluoresceína (Fig. 14F) ($p=0,0190$).

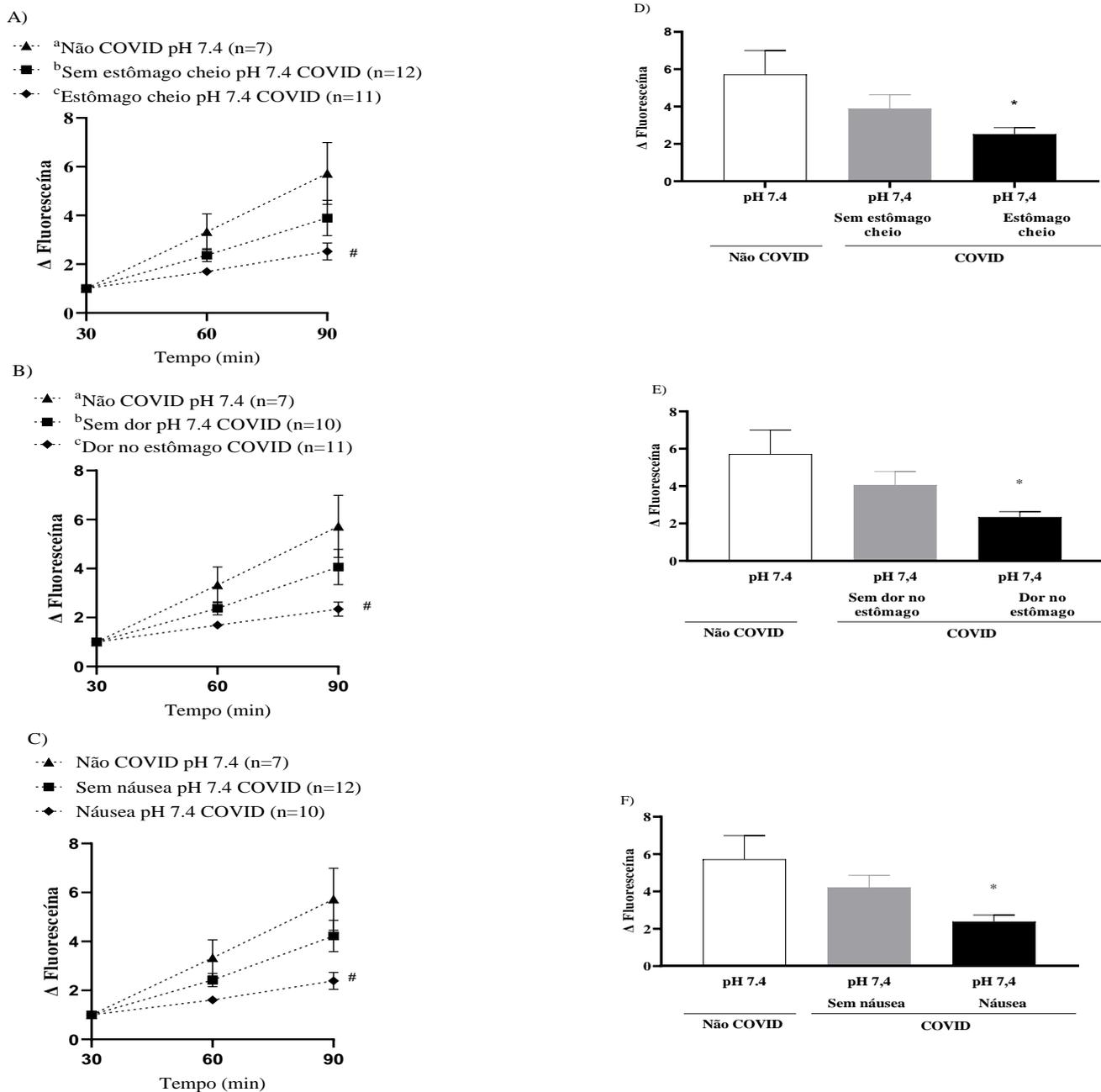


Figura 14. A permeabilidade duodenal à variação da fluoresceína em indivíduos saudáveis (Não COVID), pacientes pós-COVID de acordo com GSRs. Permeabilidade duodenal de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de estômago cheio (A), dor no estômago (B) e náusea (C). Permeabilidade duodenal de pacientes não COVID e pós-COVID com ou sem sintomas de estômago cheio (D), dor no estômago (E) e náusea (F) após 90 minutos de exposição a solução fisiológica pH 7.4 e a solução ácida pH 1,5. O número de biópsias duodenais analisadas varia de 7 a 12 em cada grupo. Resultados expressos como média \pm SEM e analisado pelos testes one-way ANOVA ou teste t de Student quando apropriado; # $p < 0.05$ vs. pH 7.4 Não COVID; * $p < 0.05$ vs. pH 7.4 Não COVID.

4.5 Marcadores imunológicos duodenais em pacientes dispépticos e com sintomas gástricos após COVID-19

Para avaliar se as citocinas inflamatórias associadas à dispepsia são expressas de maneira diferente no duodeno de pacientes pós-COVID-19 com sintomas dispépticos, citocinas como IL-1 β , IL-8, IL-6 e TNF α foram avaliadas nas biópsias duodenais de pacientes com (dor/queimação, plenitude pós-prandial e saciedade precoce COVID-19) e sem sintomas dispépticos (sem dor/queimação, sem plenitude pós-prandial e sem saciedade precoce COVID-19) devido à infecção por SARS-CoV-2 e em biópsias duodenais de voluntários saudáveis (Não-COVID). No entanto, as expressões dessas citocinas não foram diferentes entre os grupos (Tabela 12).

Tabela 12. Biomarcadores inflamatórios duodenais em pacientes saudáveis e com sintomas dispépticos pós-COVID de acordo com o ROMA III.

	IL-1 β (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF α (pg/mL)
Não COVID (n=15)	2,50 \pm 0,78	2,80 \pm 1,28	0,37 \pm 0,09	0,46 \pm 0,17
Sem dor/queimação COVID (n=6)	4,00 \pm 1,89	3,65 \pm 1,03	0,68 \pm 0,24	0,58 \pm 0,28
Dor/queimação COVID (n=12)	3,37 \pm 1,16	1,85 \pm 0,39	0,59 \pm 0,20	0,59 \pm 0,18
Sem plenitude pós-prandial COVID (n=8)	4,32 \pm 1,60	1,92 \pm 0,40	0,55 \pm 0,19	0,53 \pm 0,20
Plenitude pós-prandial COVID (n=10)	2,99 \pm 1,23	2,99 \pm 0,82	0,68 \pm 0,24	0,63 \pm 0,22
Sem saciedade precoce COVID (n=3)	3,94 \pm 1,13	2,54 \pm 0,54	0,68 \pm 0,18	0,64 \pm 0,17
Saciedade precoce COVID (n=15)	1,80 \pm 0,82	2,22 \pm 1,11	0,31 \pm 0,10	0,32 \pm 0,22

Na tabela 13, observa-se ao avaliar que as citocinas inflamatórias associadas aos sintomas gástricos são expressas de maneira diferente no duodeno de pacientes pós-COVID-19 com sintomas gástricos, citocinas como IL-1 β , IL-8, IL-6 e TNF α foram avaliadas em pacientes com os sintomas de náusea, dor no estômago e estômago cheio COVID-19 e sem sintomas gástricos (sem náusea, sem dor no estômago e sem estômago

cheio COVID-19) devido à infecção por SARS-CoV-2 e em biópsias duodenais de voluntários saudáveis (Não-COVID). No entanto, as expressões dessas citocinas não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 13. Biomarcadores inflamatórios duodenais em pacientes saudáveis e com sintomas gástricos pós-COVID de acordo com o GSRS.

	IL-1β (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNFα (pg/mL)
Não COVID (n=15)	2,50 \pm 0,78	2,80 \pm 1,28	0,37 \pm 0,09	0,46 \pm 0,17
Sem náusea COVID (n=6)	3,84 \pm 1,48	2,02 \pm 0,42	0,49 \pm 0,17	0,48 \pm 0,19
Náusea COVID (n=12)	3,32 \pm 1,23	3,01 \pm 0,89	0,75 \pm 0,26	0,70 \pm 0,23
Sem dor no estômago COVID (n=6)	4,29 \pm 1,69	3,05 \pm 0,78	0,67 \pm 0,19	0,66 \pm 0,25
Dor no estômago COVID (n=12)	2,87 \pm 0,99	1,86 \pm 0,46	0,57 \pm 0,25	0,51 \pm 0,17
Sem estômago cheio COVID (n=6)	4,32 \pm 1,60	1,92 \pm 0,40	0,55 \pm 0,19	0,53 \pm 0,20
Estômago cheio COVID (n=12)	2,99 \pm 1,23	2,99 \pm 0,81	0,68 \pm 0,24	0,63 \pm 0,22

5 DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia da COVID-19, o Brasil vem sendo um dos países mais afetados pela doença. Todas as ondas desse vírus apresentaram uma propagação mais intensa na Região Norte e, posteriormente, no Nordeste, regiões essas que são socioeconomicamente desfavorecidas. No entanto, apesar da identificação de três ondas durante a pandemia, em 2021 a variante Delta foi considerada a mais letal, explicando assim a súbita evolução das mortes na segunda onda, sendo esse o período em que foi realizado nosso estudo (MOURA et al., 2022).

Apesar da prevalência de sintomas gastroduodenais associados com a infecção aguda da COVID-19 ser um tema já visitado na literatura, ainda há poucos estudos no Brasil. Além disso, a persistência destes sintomas no pós-COVID-19 e os possíveis impactos já foi descrito, mas os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da persistência dos sintomas ainda não foram totalmente elucidados.

No presente estudo, observou-se uma alta frequência dos sintomas gastroduodenais durante a COVID-19 moderada a grave, não se correlacionando com a gravidade da doença. Observou-se ainda, um aumento da intensidade e frequência desses sintomas após seis meses da resolução da infecção. Ademais, foi demonstrado que a persistência dos sintomas gastroduodenais não se relaciona com disfunções duodenais na integridade da barreira ou com a resposta inflamatória.

A maioria da população participante do nosso estudo foi do gênero masculino. Observa-se na literatura uma divergência em relação a esse aspecto. De acordo com o presente estudo, um estudo de coorte realizado em Bangladesh, com 355 pessoas com objetivo de determinar incidência, associação e fatores de risco associados a COVID-19 evidenciou que a maioria dos participantes pesquisados era do sexo masculino (58,3%) (MAHMUD et al., 2021).

Em contrapartida, existem outros estudos que tem o predomínio do sexo feminino, como demonstra Almeida et al. (2021) com 64,5% da amostra composta por mulheres e Han et al. (2020) que os sintomas gastrointestinais associados à COVID-19 são mais comuns em mulheres (65,7%).

Com relação a faixa etária, dentre os pacientes do presente estudo predominou-se a idade acima de 40 anos, porém não houve diferença significativa. Outras pesquisas demonstram diversidade de informações em relação a essa temática, Petersen et al. (2020)

identificaram que a idade média dos participantes em seu estudo foi de 57 anos e Boscolo-Rizzo et al. (2021) foi de 47 anos. Já Mahmud et al. (2021) evidenciaram que 60% dos pacientes tinham idade maior que 40 anos e apenas 8% dos pacientes tinham idade menor que 60 anos. De modo adicional, Kamal et al. (2020) constataram em seus estudos que a gravidade da COVID-19 estava relacionada com o aumento da idade.

Os casos de COVID-19 do nosso estudo foram classificados como moderados a graves, devido a maior parte dos pacientes apresentarem doenças crônicas prévias, como diabetes e hipertensão. Bem como em relação ao tratamento, a qual a maioria fez uso de oxigenoterapia, além de antibióticos, corticóides e anticoagulantes.

De acordo com nossos resultados, Petersen et al. (2020) realizaram uma pesquisa na Dinamarca com pacientes com COVID-19 que desenvolveram a síndrome pós-COVID-19 e mostraram que 87,5% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade antes da infecção, como hipertensão arterial sistêmica, enfisema pulmonar, asma, colite ulcerativa, diabetes e doenças cardiovasculares. Bem como Kamal et al. (2020) constataram em 287 pessoas que tiveram COVID-19, a presença de hipertensão arterial sistêmica (7,7%) e diabetes (5,2%). Este mesmo estudo também evidenciou que a maioria dos casos moderados a graves da COVID-19 estava relacionada à presença de comorbidades prévias nos pesquisados.

Além disso, Zhong et al. (2020) afirmaram que as comorbidades pré-existentes em pacientes acometidos pelo vírus estão relacionadas aos sintomas gastrointestinais e têm sido associados ao sistema imunológico e alterações na flora intestinal.

Com relação ao tempo de internação hospitalar em decorrência da COVID-19, a maioria dos participantes apresentaram um tempo de internação superior a 8 dias. Um estudo realizado em 2020 com 2.920 pessoas da Bahia evidenciou que a maioria dos pesquisados (61,8%) necessitou de internação hospitalar (ALMEIDA et al., 2021). Bem como Peterson et al. (2020) evidenciaram em 180 pacientes que o tempo médio de internação foi de dois dias, variando entre zero e onze dias.

Ademais, Xu et al. (2023), em uma análise comparativa sugeriu que aqueles pacientes hospitalizados com COVID-19 correm maior risco de apresentarem doenças gastrointestinais graves em comparação com aqueles hospitalizados com gripe sazonal. Bem como Gubatan et al. (2022), demonstrou que a pandemia de COVID-19 levou ao aumento de queixas gastrointestinais, uso de medicamentos e utilização de cuidados de saúde em pacientes com distúrbios gastrointestinais funcionais e de motilidade.

Outro aspecto importante foi observado no estudo de Kariyawasam et al. (2021), onde eles afirmaram que o teste para SARS-CoV-2 deve ser considerado também em pacientes com sintomas gastrointestinais, independentemente de eles apresentarem sintomas clássicos da COVID-19 como os sintomas respiratórios. No mesmo contexto, todos os pacientes participantes da nossa casuística apresentaram teste positivo para SARS-CoV-2, sendo posteriormente investigado os sintomas gastroduodenais através de questionários específicos.

Com relação aos sintomas gastroduodenais relatados pelos participantes durante a internação hospitalar por COVID-19, nossos dados apontam-se de acordo com a literatura, visto que além da presença de dispneia, os sintomas de náusea, vômito ou diarreia foi associada a COVID-19 apresentando significância estatística.

Estudos apontam que diarreia, náusea e vômito são os sintomas gastrointestinais mais comuns relatados durante a fase aguda da infecção com taxa de prevalência de 9,8%, 10,4% e 7,7%, respectivamente (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2022). Corroborando com nossos achados, Aziz et al. (2020) mostraram a prevalência de diarreia, náusea e vômito como os sintomas gastrointestinais mais presentes em seu estudo e para Zhong et al. (2020) os sintomas gastrointestinais podem ocorrer durante os estágios iniciais da doença, conhecidos como fase viral ou se manifestar como efeitos adversos gastrointestinais a longo prazo.

Outros estudos demonstram a presença de sintomas gastrointestinais em pacientes durante a COVID-19 como Byungchang et al. (2021) que fizeram uma revisão literária sobre os sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19 e observaram uma prevalência desses sintomas em até 40% dos pacientes, incluindo diarreia, anorexia, náusea, vômito e dor abdominal.

Outros colaboradores como Marasco et al. (2022) compararam 871 pacientes divididos em dois grupos, pacientes hospitalizados com COVID-19 e pacientes controle, e afirmaram que os sintomas gastrointestinais ocorreram com mais frequência em pacientes com COVID-19 do que no grupo controle.

Wang et al. (2020) em pacientes pediátricos relatou que as manifestações clínicas, como vômitos e diarreia eram comuns, tendo uma incidência total de 17,7%. Observa-se então, nesse último estudo relatado que sintomas gastrointestinais podem estar presentes em adultos ou crianças.

Autores avaliaram trinta e um estudos sobre a prevalência de sintomas gastrointestinais e demonstram que um dos sintomas gastrointestinais mais significativos

durante a COVID-19 foi a diarreia e anorexia (DONG et al., 2021). Bem como Byungchang et al. (2021) constataram que entre os sintomas gastrointestinais, a diarreia foi o mais prevalente, correspondendo de 2% a 33,7% dos pacientes.

Nosso grupo de pesquisa realizou um estudo sobre a correlação de fatores potenciais com a gravidade da diarreia durante a COVID-19 e observou-se que a gravidade da diarreia pode estar associada ao agravamento da doença (PAULA et al., 2022). Complementando, Megyeri et al. (2021) afirmou que a diarreia é um sintoma inicial comum em uma proporção significativa de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e que o vírus pode infectar e se replicar nas células, levando a danos diretos no epitélio intestinal, além de que a presença de SARS-CoV-2 nas fezes pode facilitar a disseminação do COVID-19 por meio da transmissão fecal-oral e contaminar o meio ambiente.

Nesse sentido, outro estudo avaliando oito crianças que apresentavam apenas sintomas gástricos da COVID-19 observou-se que elas testaram persistentemente positivo em swabs retais, mesmo após o teste nasofaríngeo ter sido negativo, levantando a possibilidade de disseminação fecal-oral do vírus (XU et al., 2020).

Entre os sintomas gastrointestinais específicos, a diarreia é o mais comum em pacientes com COVID-19 como já citado anteriormente, pois o receptor ACE2 e outros elementos necessários para a ligação deste vírus aos vários tipos de células são extensivamente expressos em todo o trato gastrointestinal (MEGYERI et al., 2021).

No presente estudo, os sintomas gastroduodenais durante COVID-19 não se correlacionam com a gravidade da doença. Uma possível explicação seria que dentre os sintomas relatados, o mais frequente foi a diarreia, como visto na literatura, ademais, o nosso estudo não utilizou questionários específicos para esse sintoma.

A presença de sintomas gastrointestinais na fase aguda representa um risco global para o desenvolvimento da COVID-19 grave, mas esse risco parece ser associado quando analisado os sintomas de forma isolada, além desses sintomas também estarem frequentemente presente após a fase aguda (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2022).

Em contrapartida ao nosso estudo, um estudo prospectivo com pacientes durante a COVID-19, como o de Golla et al. (2023) associaram que as formas moderadas a graves da infecção têm maior risco de desenvolver sintomas gastroduodenais do que formas brandas. Outro ponto interessante do estudo é a associação da presença de sintomas

gastrointestinais a uma maior frequência de desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais funcionais.

Autores diversos passaram a observar uma possível associação entre a presença de sintomas gastrointestinais durante e após a infecção por COVID-19. Um estudo multicêntrico nos Estados Unidos, analisando a intensidade dos sintomas dispépticos, observou que a presença de sintomas durante a fase aguda da infecção está associada a um risco mais elevado de apresentar sintomas gastrointestinais pós-COVID (FERNANDEZ et al., 2022).

Estudos anteriores constataram que vários sintomas apresentados na fase aguda da COVID-19 é um fator significativo mais forte associado ao desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19 (BOSCOLO-RIZZO et al., 2021). Outra pesquisa realizada em 2020 com 355 pessoas para determinar a incidência, associação e fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome pós-COVID-19 evidenciou que a sua incidência foi de 46% e que 30% dos pacientes que apresentaram pelo menos um sintoma da síndrome, enquanto 16% apresentaram múltiplos sintomas (MAHMUD et al., 2021).

Nessa linha de raciocínio, o presente estudo utilizou um questionário específico para dispepsia, bem como outro questionário para sintomas gástricos, sendo considerado sintomas gastroduodenais: dor e queimação epigástrica, plenitude pós-prandial, saciedade precoce, náusea, dor no estômago e estômago cheio. Demonstrou-se que houve um aumento do número de pacientes sintomáticos após a infecção, porém sem significância estatística.

Em uma investigação entre 438 pacientes com diagnóstico de dispepsia funcional, o sintoma de plenitude pós-prandial foi observado em 87,6% dos pacientes, saciedade precoce em 59,9%, dor epigástrica em 62% e queimação epigástrica em 50,1% (FISCHLER et al., 2003).

Observou-se uma escassez de estudos que utilizam questionários específicos de sintomas gastrointestinais em pacientes durante e após a infecção por COVID-19, o que torna o tema relevante para novas pesquisas.

O consenso de Roma III propôs a subdivisão da dispepsia funcional, sendo um instrumento válido e confiável para fins clínicos, epidemiológicos e de pesquisa (Whitehead, 2006). Outro ponto relevante deste questionário é que ele já foi traduzido e validado para a língua portuguesa.

Além disso, Revick e colaboradores (1998) observaram a confiabilidade do questionário GSRS em pacientes americanos com doença do refluxo gastroesofágico e

observaram que essa escala é uma avaliação breve e bastante abrangente dos sintomas gastrointestinais comuns, obtendo boa confiabilidade e validade, além desse questionário ser relevante para o tratamento dessa doença. Complementando ao estudo anterior, Souza et al. (2016) traduziram e validaram o questionário GSRS para o português com confiabilidade adequada e afirmaram que ele está disponível para ser utilizado em avaliações da função gastrointestinal.

Para Goshal et al. (2022), durante a COVID-19, os pacientes sintomáticos representam um risco maior de desenvolvimento de manifestações gastrointestinais após a COVID-19, o que fortifica a razão da nossa comparação dos sintomas gastroduodenais após a infecção.

Nesse contexto, o presente estudo também constatou que houve um aumento significativo de 9% na intensidade e frequência dos sintomas gastroduodenais após a resolução da COVID-19. Corroborando com o nosso estudo, Golla et al. (2023), pesquisou sobre a frequência e os fatores de risco dos distúrbios gastrointestinais funcionais após COVID-19, utilizando o questionário Roma IV e observou que o sintoma predominante foi diarreia, seguida de dor abdominal, náusea e vômito.

Goshal et al. (2022) realizaram seu estudo na Ásia, utilizando o questionário ROMA III, e demonstraram que pacientes com COVID-19 desenvolveram distúrbios gastrointestinais funcionais pós-infecciosos comparados com controle saudáveis, além de afirmarem que os distúrbios gastrointestinais funcionais pós-infecciosos podem representar um impacto econômico, social e de saúde significativo para o mundo, considerando a enorme quantidade de pessoas que foram e são contaminadas por esse vírus.

No estudo de Gubatan e colaboradores (2022), os pacientes com distúrbio gastrointestinal funcional e de motilidade tiveram aumento da dor abdominal, náusea, vômito e diarreia, durante a pandemia em comparação com 6 meses anterior. Em contrapartida, Arup et al. (2022), em uma revisão literária observaram que a frequência de náuseas e vômitos como parte dos sintomas gastrointestinais foi de 98% durante a COVID-19 reduzindo para 96% em pacientes após a infecção.

Outros autores como Xu et al. (2023), mostraram que as pessoas com infecção por SARS-CoV-2 correm maior risco de distúrbios gastrointestinais na fase pós-aguda da COVID-19, sugerindo assim, que os cuidados pós-COVID-19 devem envolver atenção à saúde e doenças gastrointestinais.

Nossos dados sugerem que os sintomas gastroduodenais devem ser incluídos na avaliação dos pacientes pós-COVID-19 com questionários validados e específicos. Madish et al. (2018), afirmam que as causas da dispepsia funcional são heterogêneas e multifatoriais, incluindo distúrbios de motilidade, disfunção sensório-motora relacionada à hipersensibilidade à estímulos mecânicos e químicos, ativação imunológica, elevada permeabilidade da mucosa no intestino delgado proximal e distúrbios dos sistemas nervoso autônomo e entérico.

Surpreendentemente, apesar do aumento da intensidade e frequência dos sintomas gastroduodenais em pacientes pós-COVID-19, no nosso estudo, a RET basal entre os grupos não-COVID-19 e os grupos COVID-19 com e sem sintomas gastroduodenais não apresentou diferença estatística.

No entanto houve uma diminuição na RET após 30 min de exposição ao ácido, em pH 1,5, em biópsias duodenais em indivíduos saudáveis e no grupo de pacientes com sintomas gástricos COVID-19. Possivelmente, uma hipótese seria que a resposta inflamatória da COVID-19 cause uma reparação tecidual tornando-o mais resistente, porém mais estudos com outras doenças inflamatórias são necessários para confirmar esta hipótese.

Autores como Nojkov et al. (2020) identificaram que o aumento da gravidade dos sintomas dispépticos está diretamente relacionado às alterações na integridade epitelial avaliada pela RET. Esses achados indicam que o comprometimento da barreira duodenal desempenha um papel importante em alguns sintomas da dispepsia funcional. No entanto, além do rompimento da barreira epitelial duodenal, os distúrbios do esvaziamento gástrico e da motilidade intestinal também podem estar associados à dispepsia funcional (ASANO et al., 2017; ZHANG et al., 2018).

Uma hipótese que Talley (2016) relata sobre a inflamação duodenal e o distúrbio de dispepsia funcional pós-infecciosa é que depende da distribuição da inflamação pós-infecciosa, se limitado ao intestino proximal, pode ocorrer dispepsia funcional, mas se for mais disseminado, pode ocorrer a dispepsia funcional e síndrome do intestino irritável.

Autores demonstraram que o ácido é capaz de promover queda da RET seguido de aumento de permeabilidade epitelial e diminuição de expressão de proteína de junção (Claudina-4) (OSHIMA et al., 2012). Assim como Vanheel e colaboradores (2020) demonstraram que uma redução induzida por ácido em RET foi detectada em pH 1,3 no duodeno de camundongos sugerindo que uma exposição aumentada ao ácido duodenal pode, portanto, estar subjacente à disfunção gástrica, permeabilidade duodenal alterada e

inflamação de baixo grau observada na dispepsia funcional e pode, portanto, ser considerada um mecanismo fisiopatológico potencial que contribui para a geração de sintomas dispépticos.

Ademais, Nylander et. al (1989) também observaram uma redução induzida por ácido em RET com pH 2 em duodeno de ratos. Como o suco gástrico é esvaziado intermitentemente do estômago para o duodeno em situações fisiológicas, mantendo assim um pH de 2,0-5,0 na região proximal do duodeno, um aumento da permeabilidade é observado em ratos quando expostos a pH 2 por um período prolongado (OVESEN et. al, 1986; NYLANDER et. al, 1989).

No contexto da COVID-19, estudos demonstrando alterações na barreira epitelial, como observado na barreira hematoencefálica (Krasemann et al., 2022) e no endotélio nas vilosidades coriônicas (Flores-Pliego et al., 2021), foram desenvolvidos durante a fase aguda da doença, porém há uma escassez de estudos quando envolve essas alterações no pós-COVID.

Em contrapartida, nossos estudos durante a avaliação da permeabilidade da mucosa duodenal demonstraram que houve diminuição significativa na permeabilidade ao comparar pacientes com sintomas gastroduodenais COVID-19 e indivíduos saudáveis. Para Goshal et al. (2022), vários fatores estão relacionados as alterações do microambiente intestinal em geral, como disbiose da microbiota intestinal, alteração da serotonina da mucosa, permeabilidade intestinal, anormalidade dos ácidos biliares e inflamação da mucosa, alguns dos quais foi demonstrado em pacientes com COVID-19.

Assim, novos estudos abordando alterações na barreira epitelial e outros fatores como esvaziamento gástrico e distúrbios da motilidade intestinal no período pós-COVID-19 são necessários, pois nossos resultados apontam para uma possível recuperação da função de barreira após o término da fase aguda da doença.

Para Penninger et al., (2021) a função de barreira prejudicada mediada por ACE2 em combinação com disbiose microbiana pode contribuir para a tempestade de citocinas observada em pacientes gravemente doentes com COVID-19 e também pode ser responsável por seus sintomas gastrointestinais.

É possível que, em indivíduos predisponentes, a tempestade de citocinas iniciada durante a fase aguda da COVID-19 facilite a persistência do vírus vários meses após a infecção, promovendo assim a manutenção desses sintomas (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS et al., 2022).

No presente estudo avaliou-se a resposta inflamatória duodenal em pacientes pós-COVID-19, observando que em relação à concentração de citocinas inflamatórias nas amostras de biópsia duodenal, o presente estudo não detectou alterações em pacientes com ou sem sintomas gastroduodenais COVID-19 e voluntários saudáveis (Não-COVID). No entanto, como tem sido sugerida a associação entre integridade prejudicada da mucosa duodenal na dispepsia funcional e inflamação de baixo grau (VANHEEL et al., 2014; PASTORELLI et al., 2013; CHANG et al., 2017), a análise de citocinas desses pacientes difere dos outros estudos que confirmam a integridade da mucosa duodenal analisada por meio da RET e permeabilidade em biópsias dos grupos estudados.

Esses mecanismos incluem a disbiose da microbiota intestinal, persistência do vírus em sítios imunes privilegiados e inflamação crônica subsequente que pode provocar lesão de órgãos, mecanismos autoimunes e lesão tecidual durante a fase aguda que levam a sequelas clínicas na fase pós-aguda da doença (XU et al., 2023).

Um diferencial do nosso estudo foi que as análises das citocinas inflamatórias foram avaliadas com tecidos de órgãos-alvo dos sintomas referidos nas sequelas pós-agudas de COVID-19, e não com amostras de plasma de pacientes como demonstrado nos estudos a seguir.

Autores avaliaram pacientes pós-COVID-19 e mostraram aumento de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6, IL-1- β e IL-8 entre outras em 7-11 meses (ACOSTA-AMPUDIA et al., 2019), 4 meses (PHETSOUPHANH et al., 2022), em uma mediana de 6 meses (ONG et al., 2021) e 8 meses após a recuperação da infecção aguda.

Em outros estudos, os níveis de citocinas plasmáticas avaliados em pacientes dispépticos mostraram resultados heterogêneos. Enquanto estudos relatam níveis reduzidos de IL-10 e IL-8 (CHEUNG et al., 2015) e níveis elevados de IL-6 (MORTEZAVI et al., 2013) em pacientes com dispepsia funcional, Kindt et al. (2009) não observaram diferenças entre os níveis de IL-6 e IL-10 em pacientes e controles saudáveis.

Byungchang et al. (2021) afirmaram que a disbiose da microbiota intestinal persistiu após a resolução da infecção por SARS-CoV-2, sugerindo que a perturbação da microbiota pode contribuir para a persistência da disfunção intestinal e dos sintomas mesmo após o desaparecimento da infecção. Os dados atuais sugerem que a resolução da infecção por SARS-CoV-2 pode levar a uma disfunção gastrointestinal persistente semelhante a certos aspectos das doenças gastrointestinais funcionais pós-infecção (SCHMULSON et al., 2021).

Evidências apontam que há um desenvolvimento de doenças gastrointestinais funcionais após um surto de gastroenterite viral, bacteriana ou protozoária ou após a resolução de um surto agudo de doenças inflamatórias gastrointestinais. A suscetibilidade individual a esses chamados distúrbios gastrointestinais funcionais pós-infecciosos envolve predisposição genética e a presença de distúrbios psicológicos pré-existentes, como ansiedade e/ou depressão (BARBARA et al., 2019).

Como, no presente estudo, os sintomas gastroduodenais parecem não estar associados à perda da integridade da mucosa duodenal ou à desregulação das citocinas inflamatórias, os fatores psicológicos ou distúrbios da motilidade gastrointestinal podem estar envolvidos nesse aspecto.

Fatores psicológicos como ansiedade e depressão desempenham um papel importante nas funções do eixo cérebro-intestino, levando a alterações nas funções gastrointestinal motora, sensorial, secretora e imunológica (VAN OUDENHOVE et al., 2004).

A ansiedade já foi associada à sensibilidade e complacência gástrica em pacientes com dispepsia funcional (VAN OUDENHOVE et al., 2004). Além disso, um crescente corpo de evidências aponta que depressão e ansiedade estão entre os sintomas mais comuns na síndrome pós-COVID-19 (GONZÁLEZ-HERMOSILLO et al., 2021; NAIDU et al., 2021; TAQUET et al., 2021). Diante disso, a qualidade de vida pode ser afetada pela COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 (MCINTOSH, 2020; SCORDO, 2021).

A definição de qualidade de vida envolve a percepção do indivíduo na sua posição de vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais vive, em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. Ademais, está relacionada a diversos fatores da vida do ser humano, tais como: saúde, condição financeira, trabalho, família, meio ambiente, lazer, dentre outros (WHO, 1994; CARVALHO et al., 2021).

Além disso, autores propõem que o potencial neuroinvasivo do SARS-CoV-2 pode levar à invasão de neurônios entéricos pelo vírus. Nesse sentido, os mesmos autores sugeriram uma base neurogênica para a dismotilidade do trato gastrointestinal relacionada ao COVID-19 (COLES et al., 2022). Para Hayes et al. (2022), há pouca evidência para o envolvimento específico do sistema nervoso entérico na COVID-19 ou para a associação entre distúrbios gastrointestinais funcionais e transtornos de humor e ansiedade na síndrome pós-COVID-19 e mais investigações são necessárias.

É possível que pacientes afetados por COVID-19 podem desenvolver distúrbios gastrointestinais funcionais pós-infecciosos com base nos seguintes mecanismos fisiopatológicos: disfunção da barreira intestinal, inflamação intestinal crônica de baixo grau, metabolismo alterado da serotonina e disbiose da microbiota intestinal. Essas novas descobertas fornecem mais evidências para esse novo vírus e os medos relacionados a ela podem e promovem sofrimento psicológico e piora na qualidade de vida (TRINDADE & FERREIRA, 2020).

Algumas limitações devem ser consideradas no presente estudo, como o pequeno número de pacientes participantes, único centro médico não especializado em doenças infecciosas utilizado para obtenção dos dados, necessidade de avaliações adicionais de distúrbios motores abordando alterações na barreira epitelial e outros fatores que levam a sintomas gastroduodenais como esvaziamento gástrico e distúrbios da motilidade intestinal no período pós-COVID-19.

Estudos adicionais são necessários para melhor caracterizar e desvendar esses mecanismos, dado o impacto generalizado e contínuo da pandemia da COVID-19 e os sintomas persistentes na síndrome pós-COVID. Pesquisas futuras devem explorar não apenas os mecanismos de disfunções na integridade da barreira e na resposta inflamatória duodenal, conforme conduzido neste estudo, mas também o impacto da qualidade de vida, além de aspectos psicológicos como a ansiedade e depressão relacionados aos sintomas gastroduodenais pós-COVID-19.

6 CONCLUSÃO

Os sintomas gastroduodenais foram prevalentes durante a COVID-19, entretanto o aumento da frequência desses sintomas durante COVID-19 não se relacionou com a gravidade da doença.

Ademais, houve um aumento da intensidade e frequência dos sintomas gastroduodenais após a resolução da infecção. A persistência dos sintomas gastroduodenais não se relacionou com disfunções na integridade da barreira duodenal ou com a resposta inflamatória duodenal nos pacientes pós-COVID-19.

REFERENCIAS

ALMEIDA, S.M. et al. Perfil epidemiológico dos casos de COVID-19 relacionados ao trabalho no estado da Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, n. Especial 1, p. 93-108, jan/mar. 2021.

ARDIZZONE, S.; MACONI, G.; RUSSO, A.; IMBESI, V.; COLOMBO, E.; BIANCHI PORRO, G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. **Gut**. v.55, n.1, p.47-53, 2006.

ARISMENDI-MORILLO, G.; HERNÁNDEZ, I.; MENGUAL, E.; FUENMAYOR, A.; ROMERO, G.; LIZARZÁBAL, M. Comparison of three methods based on endoscopic gastric biopsies for diagnosis of *Helicobacter pylori* active infection in a clinical setting. **Arq. Gastroenterol**. v.48, n.3, 2011.

ASANO, J.; HIRAKAWA, A. Assessing the prediction accuracy of a cure model for censored survival data with long-term survivors: Application to breast cancer data. **J Biopharm Stat**. v. 27, n.6, p.918-932, 2017.

AZIZ, A.; ZORK, N.; AUBEY, J.J.; BAPTISTE, C.D.; D'ALTON, M.E.; EMERUWA, U.N.; FUCHS, K.M.; GOFFMAN, D.; GYAMFI-BANNERMAN, C.; HAYTHE, J.H.; LASALA, A.P.; MADDEN, N.; MILLER, E.C.; MILLER, R.S.; MONK, C.; MOROZ, L.; ONA, S.; RING, L.E.; SHEEN, J.J.; SPIEGEL, E.S.; SIMPSON, L.L.; YATES, H.S.; FRIEDMAN, A.M. Telehealth for High-Risk Pregnancies in the Setting of the COVID-19 Pandemic. **Am J Perinatol**. v. 37, n.8, p. 800-808, 2020.

BAZZONI, G. The JAM family of junctional adhesion molecules. **Curr Opin Cell Biol**. V.15, n. 5, p.525-30, 2003.

BALAMTEKIN, N.; ARTUK, C.; ARSLAN, M. The effect of *Helicobacter pylori* on the presentation and clinical course of coronavirus disease 2019 infection. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. v. 72, p.511–513, 2021.

BIKDELI, B.; MADHAVAN, M.V.; JIMENEZ, D. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. **J Am Coll Cardiol**. v.20, p. 35008-7, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Covid-19 - Painel Coronavírus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na Atenção Primária à saúde**, 2020. 38 p. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140606-4-ms-protocolomanejo-aps-ver07abril.pdf>. Acesso em: 21 jun., 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico especial: doença pelo novo Coronavírus – COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. (<https://covid.saude.gov.br/>) acessado em: 21 jun, 2023.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. DATASUS (Departamento de Informática do SUS).

BOSCOLO-RIZZO, P.; HUMMEL, T.; HOPKINS, C.; DIBATTISTA, M.; MENINI, A.; SPINATO, G.; FABBRIS, C.; EMANUELLI, E.; D'ALESSANDRO, A.; MARZOLINO, R.; ZANELLI, E.; CANCELLIERI, E.; CARGNELUTTI, K.; FADDA, S.; BORSETTO, D.; VAIRA, L.A.; GARDENAL, N.; POLESEL, J.; TIRELLI, G. High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. **Rhinology**. v.59, n.6, p.517-527, 2021.

CARVALHO, A.C.R. et al. A qualidade de vida de enfermeiros intensivistas através do instrumento SF-36. **Revista Online de Pesquisa: Cuidado é Fundamental**, Rio de Janeiro, p. 607-611, 2021.

CAVALLI, S.; SOARES, P.; MARTINELLI, S.; SCHNEIDER, S. Family farming in times of Covid-19. **Revista de Nutrição**, v.33, 2020.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F.; GEMELLI AGAINST COVID-19 POST-ACUTE CARE STUDY GROUP. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. **JAMA**. v.11, n. 6, p.603-605, 2020.

CASTANARES-ZAPATERO, D.; CHALON, P.; KOHN, L.; DAUVIRIN, M.; DETOLLENAERE, J.; MAERTENS DE NOORDHOUT, C.; PRIMUS-DE JONG, C.; CLEEMPUT, I.; VAN DEN HEEDE, K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. **Ann Med**. v. 54, n. 1, p.1473-1487, 2022.

CHANG, D.; NALLS, M.A.; HALLGRÍMSDÓTTIR, I.B.; HUNKAPILLER, J.; VAN DER BRUG, M.; CAI, F.; INTERNATIONAL PARKINSON'S DISEASE GENOMICS CONSORTIUM; 23ANDME RESEARCH TEAM; KERCHNER, G.A.; AYALON, G.; BINGOL, B.; SHENG, M.; HINDS, D.; BEHRENS, T.W.; SINGLETON, A.B.; BHANGALE, T.R.; GRAHAM, R.R. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. **Nat Genet**. v. 49, n. 10, p. 1511-1516, 2017.

CHELAKKOT, C.; GHIM, J.; RYU, S.H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. **Exp Mol Med**. v.50, p. 1–9, 2018.

CHEN, Nanshan.; *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, 2020.

CHENG, Yichun.; *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney Int.**, v.97., n.5, p. 829-838, 2020.

CHOUDHURY, A.; TARIQ, R.; JENA, R.; KINZELMAN, E.; SINGH, S.; KHANNA, S.; SHARMA, V. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. **Ther Adv Gastroenterol**. v. 15, p. 1–18, 2022.

COLES, N.A.; MARCH, D.S.; MARMOLEJO-RAMOS, F.; LARSEN, J.T.; ARINZE, N.C.; NDUKAIHE, I.L.G.; WILLIS, M.L.; FORONI, F.; REGGEV, N.; MOKADY, A.;

FORSCHER, P.S.; HUNTER, J.F.; KAMINSKI, G.; YÜVRÜK, E.; KAPUCU, A.; NAGY, T.; HAJDU, N.; TEJADA, J.; FREITAG, R.M.K.; ZAMBRANO, D.; SOM, B.; ACZEL, B.; BARZYKOWSKI, K.; ADAMUS, S.; FILIP, K.; YAMADA, Y.; et al. A multi-lab test of the facial feedback hypothesis by the Many Smiles Collaboration. **Nat Hum Behav.** v.6, n.12, p.1731-1742, 2022.

CORNELY, A. F. H.; ROCHA, J. G. F. Avaliação e Manejo de sintomas prolongados de COVID-19. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul.** Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS (TelessaúdeRS-UFRGS), Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS, 2020.

DELBRESSINE, J.M.; MACHADO, F.V.C.; GOËRTZ, Y.M.J.; VAN HERCK, M.; MEYS, R.; HOUBEN-WILKE, S.; BURTIN, C.; FRANSSEN, F.M.E.; SPIES, Y.; VIJLBRIEF, H.; VAN 'T HUL, A.J.; JANSSEN, D.J.A.; SPRUIT, M.A.; VAES, A.W. The Impact of Post-COVID-19 Syndrome on Self-Reported Physical Activity. **Int J Environ Res Public Health.** v.3, n.18, 2021.

DEL RIO, C.; COLLINS, L.F.; MALANI, P. Long-term health consequences of COVID-19. **JAMA.**, v. 324, n. 17, p. 1723-1724, nov. 2020.

DICKSON, R. P. The microbiome and critical illness. **Lancet Respir Med.** v. 4, n. 1, p.59–72, 2016.

DONG, Y.; MO, X.; HU, Y.; QI, X.; JIANG, F.; JIANG, Z.; TONG, S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. **Pediatrics.** v.145, n.6, 2020.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; MARTÍN-GUERRERO, J.; NAVARRO-PARDO, E.; TORRES-MACHO, J.; CANTO-DIEZ, MG.; PELLICER-VALERO, O. Gastrointestinal symptoms at the acute COVID-19 phase are risk factors for developing gastrointestinal post-COVID symptoms: a multicenter study. **Internal and Emergency Medicine.** v. 17, p. 583–586, 2022.

FISCHLER, B.; TACK, J.; DE GUCHT, V.; SHKEDY, Z.I.; PERSOONS, P.; BROEKAERT, D.; MOLENBERGHS, G.; JANSSENS, J. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. **Gastroenterology.** v.124, n.4, p. 903-10, 2003.

GHOSHAL, U.C.; GHOSHAL, U.; RAHMAN, M. M; MATHUR, A.; RAI, S.; AKHTER, M.; MOSTAFA, T.; ISLAM, M. S.; HAQUE, S. A.; PANDEY, A.; KIBRIA, M. G; AHMED, F. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case–control study. **Journal of Gastroenterology and Hepatology.** v. 37. p. 489–498, 2022.

GHOSHAL, U.C.; GHOSHAL, U.; DHIMAN, R.K. Gastrointestinal and hepatic involvement in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A review. **J Clin Exp Hepatol.** v.10, p. 622–628, 2020.

GOLLA, V.B.; KAPOOR, R.; KHANDELWAL, K.; GHOSH, T.; KOCHHAR, K.P. The Influence of Gender on Food Consumption Patterns Among National-Level Adolescent Cyclists. **Cureus.** v.9, n.15, 2023.

GONZÁLEZ-HERMOSILLO, J.A.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, J.P.; CARRILLO-LAMPÓN SA, RUIZ-OJEDA D, HERRERA-RAMÍREZ S, AMEZCUA-GUERRA LM, MARTÍNEZ-ALVARADO MDR. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci.* 2021 Jun 8;11(6):760.

GUBATAN, J.; BOYE, T.L.; TEMBY, M.; SOJWAL, R.S.; HOLMAN, D.R.; SINHA, S.R.; ROGALLA, S.R.; NIELSEN, O.H. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Role in Pathogenesis, **Dietary Modulation, and Colitis-Associated Colon Cancer.** *Microorganisms.* v. 7, n.10 p. 1371, 2022.

HAN C, DUAN C, ZHANG S. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* v. 115, p. 916–923, 2020.

HOLSHUE , M. L.; DEBOLT, C.; LINDQUIST, S.; LOFY, K. H.; WIESMAN, J.; BRUCE, H.; SPITTERS, C.; ERICSON, K.; WILKERSON, S.; TURAL, A.; DIAZ, G.; COHN, A.; FOX, L.; PATEL, A.; GERBER, S. I .; KIM, L.; TONG, S.; LU, X. ; LINDSTROM, S.; PALLANSCH, M. A.; WELDON, W. C.; BIGGS, H. M.; UYEKI, T. M.; PILLAI, S. K. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* v. 382. p.929-36, 2020.

JIN, S.; LU, X.; XU, C. COVID-19 induces gastrointestinal symptoms and affects patients' prognosis. *Journal of International Medical Research.* v. 50, n.10, p. 1–11, 2022.

KHAN, D.; ZAKI, M. J. The stomatal types in *Sesbania bispinosa* (Jacq.) W. F. Wight seedlings. *Int. J. Biol. Biotech.* v.16, n.4, p. 1047-1061, 2019.

KAMAL, H.; WESTMAN, G.; FALCONER, K.; DUBERG, A.S.; WEILAND, O.; HAVERINEN, S.; WEJSTÅL, R.; CARLSSON, T.; KAMPMANN, C.; LARSSON, S.B.; BJÖRKMAN, P.; NYSTEDT, A.; CARDELL, K.; SVENSSON, S.; STENMARK, S.; WEDEMEYER, H.; ALEMAN, S. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology.* v. 72, n. 4, p.1177-1190, 2020.

KARIYAWASAMA, C. J.; JAYARAJAH, U.; RIZAC, R.; ABEYSURIYAD, V.; SENEVIRATNE, S. L. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* v. 0, p. 1–27, 2021.

KRASEMANN, S.; HAFERKAMP, U.; PFEFFERLE, S.; WOO, M.S.; HEINRICH, F.; SCHWEIZER, M.; APPELT-MENZEL, A.; CUBUKOVA, A.; BARENBERG, J.; LEU, J. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Rep.* v.17, p. 307–320, 2022.

KOROMPOKI, E.; GAVRIATOPOULOU, M.; HICKLEN, R.S.; NTANANIS-STATHOPOULOS, I.; KASTRITIS, E.; FOTIOU, D.; STAMATELOPOULOS, K.; TERPOS, E.; KOTANIDOU, A.; HAGBERG, C.A.; DIMOPOULOS, M.A.;

KONTOYIANNIS, D.P. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. **J Infect.** v.83, n.1, p.1-16, 2021.

KULICH, K.R.; MADISCH, A.; PACINI, F.; PIQUÉ, J.M.; REGULA, J.; VAN RENSBURG, C.J.; UJSZÁSZY, L.; CARLSSON, J.; HALLING, K.; WIKLUND, I.K. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSR) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. **Health Qual Life Outcomes.** v. 31, p. 6:12, 2008.

LI, L.Y.; WU, W.; CHEN, S.; Digestive system involvement of novel coronavirus infection: Prevention and control infection from a gastroenterology perspective. **J Dig Dis.** v. 21, p. 199–204, 2020.

LI, Q.; GUAN, X.; WU, P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **N Engl J Med.** v.382, p. 1199–1207, 2020.

LIU, J.; LIAO, X.; QIAN, S.; YUAN, J.; WANG, F.; LIU, Y.; WANG, Z.; WANG, F.S.; LIU, L.; ZHANG, Z. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. **Emerg Infect Dis.** V.26, n.6, p.1320-1323, 2020.

MARASCO, L.E.; DUJARDIN, G.; SOUSA-LUÍS, R.; LIU, Y.H.; STIGLIANO, J.N.; NOMAKUCHI, T.; PROUDFOOT, N.J.; KRAINER, A.R.; KORNBLIHTT, A.R. Counteracting chromatin effects of a splicing-correcting antisense oligonucleotide improves its therapeutic efficacy in spinal muscular atrophy. **Cell.** v.185, n.12, p.2057-2070, 2022.

MATSUDA, N. M.; MAIA, C. C.; TRONCON, L. E. A. Dispepsia funcional: revisão de diagnóstico e fisiopatologia. **Diagn Tratamento.** v.15, n. 3, p. 114-6, 2010.

MAHMUD, R.; RAHMAN, M.; RASSEL, M. A.; MONAYEM, F. B.; SAYEED, S.K.; ISLAM, S.; ISLAM, M. M. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. **PLoS ONE.** v.16, n.4, 2021.

MCGUCKIN, M.A.; ERI, R.; SIMMS, L.A.; FLORIN, T. H.; RADFORD-SMITH, G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. **Inflamm Bowel Dis.** v.15, n.1, p.100-13, 2009.

MCINTOSH, M.D.K. Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19): epidemiologia, virologia, características clínicas, diagnóstico e prevenção. **UpToDate.** Jan, 2020.

MEGYERI, K.; DERNOVICS, Á.; AL-LUHAIBI, Z.I.I.; ROSZTÓCZY, A. COVID-19-associated diarrhea. **World J Gastroenterol.** v. 27, n.23, p.3208-3222, 2021.

MOURA, E.C; CORTEZ-ESCALANTE, J.; CAVALCANTE, F.V.; BARRETO, I.C.H.C; SANCHEZ, M.N.; SANTOS, L.M.P. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves. **Rev. Saude Publica.** v.56. p.105, 2022.

NAIDU, S.S.; BARAN, D.A.; JENTZER, J.C.; HOLLENBERG, S.M.; VAN DIEPEN, S.; BASIR, M.B.; GRINES, C.L.; DIERCKS, D.B.; HALL, S.; KAPUR, N.K.; KENT, W.; RAO, S.V.; SAMSKY, M.D.; THIELE, H.; TRUESDELL, A.G.; HENRY, T.D. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. **J Am Coll Cardiol.** v. 79, n. 9, p. 933-946, 2022.

NYLANDER, O.; HÄLLGREN, A.; HOLM, L. Duodenal mucosal alkaline secretion, permeability and blood flow. **Am J Physiol.** v. 265, p. 1029– 1038, 1993.

OGILVIE, L.A.; JONES, B.V. The human gut virome: a multifaceted majority. **Frontiers in microbiology.** v. 6, n. 918, 2015.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS. **Vacinas contra a Covid-19.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/vacinas-contracovid-19> Acesso em: 21 jun., 2021.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde, 2023.

OSHIMA, N.; NISHIDA, A.; SHIMODERA, S.; TOCHIGI, M.; ANDO, S.; YAMASAKI, S.; OKAZAKI, Y.; SASAKI, T. The suicidal feelings, self-injury, and mobile phone use after lights out in adolescents. **J Pediatr Psychol.** v. 37, n.9, p. 1023-30, 2012.

OVENSEN, L.; BENDTSEN, T.; TAGE-JENSEN, U.; PEDERSEN, N.T.; GRAM, B.R.; RUNE, S.J. Intraluminal pH in normal subjects and patients with exocrine pancreatic insufficiency. **Gastroenterology** v. 90, p. 958– 962, 1986.

PASTORELLI, L.; DE SALVO, C.; MERCADO, J.R.; VECCHI, M.; PIZARRO, T.T. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics. **Front Immunol.** v. 17, n. 4, p. 280, 2013.

PAULA, S.M.; SARAIVA, L.G.M; FEITOSA, D.S.L.L.; SILVA, R.R.C.; BORGES, I.C.; ARAUJO, D.V.; MARINHO, S.S.; SOUZA, M.A.N.; SOUZA, M.H.L.P. Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness. *International Journal for innovation education and research.* v. 10, n. 12, 2022.

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, 2021.

PETERSEN, O.H.; GERASIMENKO, J.V.; GERASIMENKO, O.V.; GRYSHCENKO, O.; PENG, S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. **Physiol Rev.** v.101, n.4, p. 1691-1744, 2021.

RUSHFORTH, A. et al. LongCovid – The illness narratives. **Social science & medicine** (1982), v. 286, p.114326-114326, 2021.

SCHMULSON, M.; GHOSHAL, U.C.; BARBARA, G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. **Am J Gastroenterol.** v. 116, n. 1, p. 4-7, 2021.

SCORDO, K.A.; RICHMOND, M.M.; MUNRO, N. Post–COVID-19 Syndrome: theoretical basis, identification, and management. **Aacn Advanced Critical Care.** v. 32, n. 2, p. 188-194, 2021.

SPILLER, R.; MAJOR, G. IBS and IBD — separate entities or on a spectrum?. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** v.13, p.613–621, 2016.

STANGHELLINI, V.; CHAN, F.K.; HASLER, W.L.; MALAGELADA, J.R.; SUZUKI, H.; TACK, J.; TALLEY, N.J. Gastroduodenal Disorders. **Gastroenterology.** v.150, n.6, p.1380-92, 2016.

SUN, J.; XIAO, J.; SUN, R.; Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. **Emerg Infect Dis.** v.26, p.1834–1838, 2020.

SOUZA GS, SARDÁ FA, GIUNTINI EB, GUMBREVICIUS I, MORAIS MB, MENEZES EW. Translation and validation of the brazilian portuguese version of the gastrointestinal symptom rating scale (gsrs) questionnaire. **Arq Gastroenterol.** n.3, p.146-51, 2016.

TANG, Bin.; *et al.* Pneumonia in a Hemodialysis Patient. **Kidney Med.**, v.2, n.3, p. 354-358, 2020.

TAQUET, M.; GEDDES, J.R.; HUSAIN, M.; LUCIANO, S.; HARRISON, P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. **Lancet Psychiatry.** v. 8, n. 5, p. 416-427, 2021.

TARAZONA, A.F. et al. Prolonged disease or post-COVID-19 sequela? **Acta méd. peru,** v. 37, n. 4, p. 565-570, oct-dic, 2020.

TRINDADE, I. A.; MENDES, A. L.; FERREIRA, N. B. The moderating effect of psychological flexibility on the link between learned helplessness and depression symptomatology: A preliminary study. **Journal of Contextual Behavioral Science.** v. 15, p. 68-72, 2020.

VAN OUDENHOVE, L.; DEMYTTENAERE, K.; TACK, J.; AZIZ, Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. **Best Pract Res Clin Gastroenterol.** v. 18, n.4, p. 663-80, 2004.

VAN ITALLIE, C.M.; FANNING, A.S.; BRIDGES, A.; ANDERSON, J.M. ZO-1 stabilizes the tight junction solute barrier through coupling to the perijunctional cytoskeleton. **Mol Biol Cell**. v.20, n.17, p.3930-40, 2009.

VANHEEL, H.; VICARIO, M.; VANUYTSEL, T.; VAN OUDENHOVE, L.; MARTINEZ, C.; KEITA, A.V.; PARDON, N.; SANTOS, J.; SÖDERHOLM, J.D.; TACK, J.; FARRÉ, R. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. **Gut**. v.63, n.2, p.262-71, 2014.

VILANUEVA-MILLÁN, M.; PÉREZ-MATUTE, P.; OTEO, J. Gut microbiota: A key player in health and disease. A review focused on obesity. **Journal of Physiology and Biochemistry**. v. 159, n. 71, p. 509–525, 2015.

VIVINUS-NÉBOT, M.; FRIN-MATHY, G.; BZIOUECHE, H.; DAINESE, R.; BERNARD, G.; ANTY, R.; FILIPPI, J.; SAINT-PAUL, M.C.; TULIC, M.K.; VERHASSELT, V.; HÉBUTERNE, X.; PICHE, T. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. **Gut**. v.63, n.5, p.744-52, 2014.

WANG, C.; ZHAO, H. The Impact of COVID-19 on Anxiety in Chinese University Students. **Front Psychol**. v. 11, p. 1168, 2020.

WHO. Quality of life assessment: an annotated bibliography. **Geneva: World Health Organization**; 1994.

WHO. Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **Lancet Infect Dis**. 2020 Oct;20(10):e250.

WHO. **A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus**. World Health Organization: October, 2021.

WHO. (<https://covid19.who.int/>) acessado em: 21 de junho de 2023.

WOODLAND, R.; LEE, M.; RANDALL, J. A validation study of the Teacher Collaboration Assessment Survey. **Research and Evaluation**. v.19, n.5, 2013.

YONG, S, J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infectious diseases**.v. 0, n. 0, p. 1–18, 2021.

XIAO, F.; SUN, J.; XU, Y. Infectious SARSCoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. **Emerg Infect Dis**. v.26, p.1920–1922, 2020.

XIAO, F.; TANG, M.; ZHENG, X.; Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. **Gastroenterology**. v.158, p. 1831–1833, 2020.

XU, Y.; LI1, X.; ZHU, B.; LIANG, H.; FANG, C.; GONG, Y.; GUO, O.; SUN, X.; ZHAO, D.; SHEN, J.; ZHANG, H.; LIU, H.; XIA, H.; TANG, J.; ZHANG, K.; GONG, S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. **Nature Medicine**. v.26, n. 502, p.502-505, 2020.

ZAIKA, S.; PALIY, I.; CHERNOBROVYI, V.; KSENYCHYN, O.O. The study and comparative analysis of GerdQ and GSRS Questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics. **Prz Gastroenterol.** v.15, n.4, p. 323-329, 2020.

ZHANG, M.; ZHU, Y.; DONG, R.; QIU, Z. Gabapentin versus baclofen for treatment of refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. **Journal Thoracic Disease.** v. 12, p. 5243-5350, 2020.

ZHONG, B.L.; LUO, W.; LI, H.M.; ZHANG, Q.Q.; LIU, X.G.; LI, W.T.; LI, Y. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. **Int J Biol Sci.** v.16, n. 10, p.1745-1752, 2020.

APENDICE A – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

Ficha de Atendimento

1. Nome completo: _____
2. Endereço: _____ telefone: _____
3. Data de nascimento: __ / __ / __
4. Idade: _____
5. Sexo: () Feminino () Masculino
6. Morbidades prévias:

() Doença cardiovascular, incluindo hipertensão	() Hipo/hipertireoidismo
() Diabetes	() Imunodeficiência
() Doença hepática	() Infecção pelo HIV
() Doença neurológica crônica ou neuromuscular	() Doença renal
() Doença pulmonar crônica	() Neoplasia

7. Medicamentos de uso contínuo

() Analgésicos	() Antibióticos
() Anticoagulantes	() Antidepressivos
() Anticancerosos	() Antiepilépticos
() Anti-psicóticos	() Antivirais
() Sedativos	() Antidiabéticos
Anti-inflamatórios () Não esteroidais (AINEs)	() Esteroidais (Corticóides)
() IBP	() Procinético
() Droga anti-reumática modificadora de doença (DMARD)	() Antidiarréico

8. Data dos primeiros sintomas: __ / __ / __

9. Sintomas relatados pelo paciente:

<input type="checkbox"/> Coriza <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Anosmia (não sente cheiro) <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Dor de garganta <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Ageusia (não sente gosto) <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Dificuldade de respirar <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Náuseas/vômitos <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Disfagia <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19
<input type="checkbox"/> Adinamia (fraqueza) <input type="checkbox"/> pré COVID-19	<input type="checkbox"/> durante COVID-19

10. Medicações utilizadas durante a COVID-19:

<input type="checkbox"/> Hidroxicloroquina	<input type="checkbox"/> Azitromicina	<input type="checkbox"/> Ivermectina/nitoxanida
<input type="checkbox"/> Prednisona	<input type="checkbox"/> Heparina	<input type="checkbox"/> outros antibióticos
<input type="checkbox"/> Outros:		

11. Necessitou de internação hospitalar: sim não

12. Tempo de internação hospitalar: até 7 dias de 8 a 15 dias de 16 a 30 dias
 + de 30 dias

13. Necessitou de internação em UTI:

não

sim, com ventilação mecânica sim, sem ventilação mecânica

Tempo de ventilação mecânica: 1 a 2 sem +de 4 sem + de 30 dias

ANEXO A - QUESTIONÁRIO PARA DISPEPSIA FUNCIONAL ROMA III

<p>1. Nos últimos 3 meses, com que frequência você teve dor ou desconforto no meio do seu peito (não relacionada a problemas cardíacos)?</p> <p>()0 - Nunca</p> <p>()1 - Menos de um dia por mês</p> <p>()2 - Um dia por mês</p> <p>()3 - Dois a três dias por mês</p> <p>()4 - Um dia por semana</p> <p>()5 - Mais de um dia por semana</p> <p>()6 - Todos os dias</p> <p>2. Nos últimos 3 meses, com que frequência você teve azia (um desconforto ou dor de queimação no seu peito)?</p> <p>()0 - Nunca</p> <p>()1 - Menos de um dia por mês</p> <p>()2 - Um dia por mês</p> <p>()3 - Dois a três dias por mês</p> <p>()4 - Um dia por semana</p> <p>()5 - Mais de um dia por semana</p> <p>()6 - Todos os dias</p> <p>3. Nos último 3 meses, com que frequência você se sentiu desconfortavelmente cheio (saciado) depois de uma refeição de tamanho habitual?</p> <p>()0 – Nunca ---> Pule para questão 5.</p> <p>()1 - Menos de um dia por mês</p> <p>()2 - Um dia por mês</p> <p>()3 - Dois a três dias por mês</p> <p>()4 - Um dia por semana</p> <p>()5 - Mais de um dia por semana</p> <p>()6 - Todos os dias</p>	<p>10. Normalmente, quão severa era a dor ou queimação no meio do abdome, acima do seu umbigo?</p> <p>()1 - Muito suave</p> <p>()2 - Suave</p> <p>()3 - Moderada</p> <p>()4 - Severa</p> <p>()5 - Muito severa</p> <p>11. Essa dor ou queimação era aliviada com o uso de antiácidos?</p> <p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p> <p>()5 - Não uso antiácidos</p> <p>12. Essa dor ou queimação normalmente melhorava ou passava após a evacuação ou eliminação de gases?</p> <p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p> <p>13. Com que frequência essa dor ou desconforto aliviou com movimentos ou trocas de posição do seu corpo?</p> <p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>4. Você teve esta sensação desconfortável de estar cheio após as refeições por 6 meses?</p> <p>()0 - Não</p> <p>()1 - Sim</p> <p>5. Nos últimos 3 meses, com que frequência você foi incapaz de terminar uma refeição de tamanho habitual?</p> <p>()0 - Nunca ---> Pule para questão 7.</p> <p>()1 - Menos de um dia por mês</p> <p>()2 - Um dia por mês</p> <p>()3 - Dois a três dias por mês</p> <p>()4 - Um dia por semana</p> <p>()5 - Mais de um dia por semana</p> <p>()6 - Todos os dias</p> <p>6. Você teve esta incapacidade de terminar refeições de tamanho habitual por 6 meses ou mais?</p> <p>()0 - Não</p> <p>()1 - Sim</p> <p>7. Nos últimos 3 meses, com que frequência você teve dor ou queimação no meio do seu abdome, acima do seu umbigo, mas não no seu peito?</p> <p>()0 - Nunca ---> Pule para questão 14.</p> <p>()1 - Menos de um dia por mês</p> <p>()2 - Um dia por mês</p> <p>()3 - Dois a três dias por mês</p> <p>()4 - Um dia por semana</p> <p>()5 - Mais de um dia por semana</p> <p>()6 - Todos os dias</p> <p>8. Você teve esta dor ou queimação por 6 meses ou mais?</p> <p>()0 - Não</p>	<p>14. Nos últimos 6 meses, com que frequência você teve dor constante no meio ou na área superior direita do seu abdome?</p> <p>()0 - Nunca ---> Pule as questões restantes.</p> <p>()1 - Menos de um dia por mês</p> <p>()2 - Um dia por mês</p> <p>()3 - Dois a três dias por mês</p> <p>()4 - Um dia por semana</p> <p>()5 - Mais de um dia por semana</p> <p>()6 - Todos os dias</p> <p>15. Esta dor durou 30 minutos ou mais?</p> <p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p> <p>16. Essa dor aumentou de intensidade até ficar muito forte e contínua?</p> <p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p> <p>17. Esta dor desapareceu completamente entre os episódios?</p> <p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p> <p>18. Essa dor o impediu de realizar suas atividades usuais ou levou-o a ir urgentemente ver um médico ou ir a um serviço de emergência?</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>()1 - Sim</p> <p>9. Esta dor ou queimação ocorre e depois desaparece completamente durante o mesmo dia?</p> <p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p>	<p>()0 - Nunca ou raramente</p> <p>()1 - Às vezes</p> <p>()2 - Muitas vezes</p> <p>()3 - Maioria das vezes</p> <p>()4 - Sempre</p>
<p>Critérios diagnósticos*</p> <p>Devem incluir:</p> <p>1. Um ou mais de:</p> <p>a) Plenitude pós-prandial</p> <p>Desconfortavelmente cheio (saciado) depois de uma refeição de tamanho habitual, mais de um dia por semana (questão 3>4)</p> <p>Início há mais de 6 meses. Sim. (questão 4=1)</p> <p>b) Saciedade precoce</p> <p>Incapaz de terminar uma refeição de tamanho habitual, mais de um dia por semana (questão 5 >4)</p> <p>Início há mais de 6 meses. Sim. (questão 6=1)</p> <p>c) Dor epigástrica</p> <p>Dor ou queimação no meio do seu abdome, pelo menos 1 dia por semana (questão 7>3)</p> <p>Início há mais de 6 meses. Sim. (questão 8=1)</p> <p>d) Queimação epigástrica</p> <p><i>(Este critério é incorporado na mesma questão que dor epigástrica)</i></p> <p>1. Sem evidência de doença estrutural (incluindo endoscopia alta) que explique os sintomas.</p> <p>Nenhuma questão.</p> <p>* Critérios preenchidos nos últimos 3 meses com sintomas iniciando pelo menos 6 meses antes do diagnóstico.</p> <p>Sim. (questão 8=1)</p>	

ANEXO B - Questionário GSRS

(Gastrointestinal Symptom Rating Scale) - validado em português

Nome: _____ Data: _____

Por favor, para cada questão dê uma nota de 1 a 7, conforme a escala abaixo:

Escala de resposta (em intensidade ou frequência):

1	Nenhum desconforto / nenhuma vez
2	Desconforto mínimo / raras vezes
3	Desconforto leve / pouquíssimas vezes
4	Desconforto moderado / poucas vezes
5	Desconforto moderadamente severo / algumas vezes
6	Desconforto forte / muitas vezes
7	Desconforto muito forte / muitíssimas vezes

ESÔFAGO

1. Você sentiu azia durante a semana passada? (Por azia queremos dizer uma dor em queimação ou desconforto em seu peito).

Resposta: _____ Observação: _____

2. Você sentiu refluxo ácido durante a semana passada? (Por refluxo ácido queremos dizer:

regurgitação ou fluxo de fluido azedo ou amargo na boca).

Resposta: _____ Observação: _____

3. Você sentiu dor de fome no estômago durante a semana passada? (Esta sensação de estômago vazio está associada com a necessidade de comer entre as refeições).

Resposta: _____ Observação: _____

4. Você sentiu náuseas durante a semana passada? (Por náuseas queremos dizer uma sensação de mal-estar iminente – parece que vai vomitar).

Resposta: _____ Observação: _____

5. Você arrotou durante a semana passada? (Arrotar refere-se a trazer ar ou gás através da boca).

Resposta: _____ Observação: _____

6. Você teve entalo durante a semana passada? (Entalo refere-se a dificuldade do alimento engolido chegar ao estômago).

Resposta : _____ Observação : _____

ESTÔMAGO

7. Você teve dores abdominais durante a semana passada? (Dor se refere a todos os tipos de dores no estômago ou de intestino/barriga).

Resposta: _____ Observação: _____

8. Seu estômago ou barriga roncou durante a semana passada? (Ronco refere-se a barulhos ou ruídos no estômago).

Resposta: _____ Observação: _____

9. Você sentiu o seu estômago cheio de ar durante a semana passada? (Sentir o estômago cheio de ar se refere ao inchaço no estômago ou barriga).

Resposta: _____ Observação: _____

INTESTINO

10. Você eliminou gases ou teve flatulência durante a semana passada? (Eliminar gases ou flatulência refere-se à liberação de ar ou gás a partir do intestino).

Resposta: _____ Observação: _____

11. Você teve constipação/prisão de ventre durante a semana passada? (Constipação refere-se a uma capacidade reduzida de defecar).

Resposta: _____ Observação: _____

12. Você teve diarreia durante a semana passada? (Diarreia refere-se a fezes moles ou líquidas frequentes).

Resposta: _____ Observação: _____

13. Você teve/apresentou fezes moles durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes moles).

Resposta: _____ Observação: _____

14. Você teve/apresentou fezes duras durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes duras).

Resposta: _____ Observação: _____

15. Você sentiu uma necessidade urgente de evacuar durante a semana passada? (Por necessidade urgente entenda-se necessidade de correr ao banheiro para defecar).

Resposta: _____ Observação: _____

16. Ao ir ao banheiro durante a semana passada, você teve a sensação de não esvaziar completamente o intestino? (A sensação de que depois de terminar uma defecação, ainda há mais fezes que precisam ser eliminadas).

Resposta: _____ Observação: _____

APENDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Responsáveis: Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza (orientador)

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém não deve participar contra a sua vontade. Depois de ler as informações abaixo, ouça com atenção às explicações que lhe serão dadas e faça qualquer pergunta que desejar para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam devidamente esclarecidos.

1-O objetivo da pesquisa é avaliar sintomas digestivos, inflamação, microbiota e integridade da mucosa intestinal em pacientes portadores de doenças crônicas e COVID que apresentaram ou não sintomas digestivos após a COVID-19. O estudo será feito da seguinte maneira: seleção dos pacientes de acordo com o diagnóstico médico previamente visto em consulta nos ambulatórios da, preenchimento de questionários e coletas de biópsia através da endoscopia digestiva alta.

2-Você será convidado a responder o questionário. Este questionário tem por objetivo avaliar a presença de sintomas digestivos. Este questionário você responderá sozinho, terá a duração de no máximo 30 minutos e o resultado será apresentado para você durante a consulta. O benefício desse questionário será a possibilidade de diagnosticar outras patologias que podem ao ser tratadas representar uma melhora nos seus sintomas.

3- A endoscopia digestiva alta é realizada com sedação midazolam e/ou spray de xilocaína local. O exame provoca apenas leve desconforto durante a punção venosa e pode provocar manchas arroxeadas. Tendo como benefício para você identificar se há doenças relacionadas ao estômago.

4-Você terá acesso a todas as informações necessárias para decidir conscientemente sobre sua participação na pesquisa.

6-Tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isso venha a interferir no seu atendimento nesta instituição.

7- Não acarretará nenhuma despesa financeira para você.

8- Tem segurança de que não será identificado e se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas à sua privacidade

9-Tem permissão para procurar os médicos responsáveis a qualquer dia e hora pelos telefones que lhe serão fornecidos: Dr. Marcellus 85. 99921-0970 ou no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal (quinta-feira, manhã salas 7-12) no Setor de Ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC.

10-Poderá contatar a Secretaria da Comissão de Ética (fone: 85.3288-8338) para apresentar recursos ou reclamações em relação ao estudo.

11-Os médicos responsáveis o manterão informado e prestarão qualquer tipo de esclarecimento quanto ao progresso da pesquisa, conforme solicitação do paciente.

Fortaleza/CE, / /

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

ANEXO C – ARTIGO DE REVISTA



INTERNATIONAL JOURNAL
FOR INNOVATION
EDUCATION AND RESEARCH
ISSN: 2411-2933

Journal URL: <https://scholarsjournal.net/index.php/ijer>

DOI: <https://doi.org/10.31686/ijer.vol10.iss12.4011>

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

Suliana Mesquita Paula¹, Larissa Gurgel Mota Saraiva¹, Dayllanna Stefanny Lopes Lima Feitosa¹, Rôney Reis de Castro Silva¹, Isabela Caldas Borges¹, Davi Veras Araújo¹, Sofia Santiago Marinho¹, Miguel Ângelo Nobre e Souza¹, Marcellus Henrique Loiola Ponte Souza¹

¹Department of Medicine, School of Medicine, Federal University of Ceará. Street Prof. Costa Mendes, 1608 – 4th floor. 60430-140 Rodolfo Teófilo. Fortaleza – CE, Brazil.

Abstract

Bowel symptoms, such as diarrhea, have higher prevalence during coronavirus disease 2019 (COVID-19). The correlation between the severity of these symptoms and their prognosis has not been defined yet. Furthermore, higher prevalence of gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19 has been reported. This study aimed to analyze the correlation of potential factors with the severity of diarrhea during COVID-19 and to assess the progression of post-COVID-19 bowel symptoms. This prospective longitudinal cohort included 109 patients with moderate to severe COVID-19 symptoms who were hospitalized from May to July 2021. Patients were interviewed to assess the presence and intensity of bowel symptoms during COVID-19 and 3–6 months after hospital discharge using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire. Demographic and clinical data were obtained and their correlations with the intensity of bowel symptoms were examined. The presence of severe diarrhea was correlated with the need for ventilatory support and the use of anticoagulants but not with the use of antibiotics. In addition, bowel symptoms, such as loose stools and incomplete evacuation but not diarrhea, constipation, or abdominal pain, persisted for at least 3–6 months after hospital discharge. These results suggest that the severity of diarrhea during COVID-19 may be associated with worsening of the disease and that only loose stools and incomplete evacuation are present after COVID-19. The chronicity of these bowel symptoms should be evaluated to improve the treatment of patients with COVID-19.

Keywords: Diarrhea; COVID-19; Constipation, Surveys and Questionnaires.

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is the cause of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, which was declared by the World Health Organization on March 11, 2020. SARS-CoV-2 primarily affects the respiratory system. However, gastrointestinal manifestations, such as nausea, vomiting, and diarrhea, are also common extrapulmonary symptoms of COVID-19.^{1,2} During COVID-19, 15%–50.5% of patients develop intestinal manifestations such as diarrhea.^{3,4,5,6,7}

Owing to the high prevalence of gastrointestinal symptoms, associations between these symptoms and a more severe clinical course of the disease have been investigated. Patients with severe COVID-19 reportedly have a higher risk of developing gastrointestinal symptoms,⁵ and the presence of diarrhea is correlated with

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

the severity of respiratory symptoms,⁶ indicating that diarrhea may be a risk factor for disease severity. In another study, however, there was no association between gastrointestinal symptoms and the clinical course of the disease.⁸ In contrast, some studies showed that the presence of diarrhea appears to be associated with improved prognosis or a more indolent form of COVID-19.^{2,3,9}

Furthermore, one of the hallmarks of COVID-19 is the persistence of post-infection gastrointestinal symptoms, as seen in 41% of post-COVID-19 patients.¹⁰ These cases may be related to psychological changes along with intestinal microbiota disorders or persistent intestinal inflammation.^{11,12,13} Therefore, the post-COVID-19 gastrointestinal effects after recovery require further investigation.

Since there is still no consensus in this regard and given the numerous ways in which gastrointestinal symptoms have been recorded in previous studies, it is necessary to evaluate these patients for a longer period using a standardized evaluation method. Among the existing tools used in the diagnosis of digestive diseases, the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS),¹⁴ which has been translated into Portuguese,¹⁵ is considered the most appropriate instrument for assessing intestinal function. One of the main advantages of using GSRS is that the questions are always asked about the previous week, which is easy to understand and requires less time to complete.

Therefore, the present study aimed to analyze the correlation of potential factors with the severity of diarrhea in a prospective cohort of hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 and to evaluate the progression of bowel symptoms using the GSRS questionnaire.

2. Methods

2.1 Study design

This prospective longitudinal cohort study was conducted at the [REDACTED], where hospitalized patients were evaluated, recruited, and interviewed. This study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study's protocol was revised and approved by the local ethics committee (opinion 4.510.094). Written informed consent was obtained.

2.2 Patients

The study population comprised 109 patients, including men and women, hospitalized from May to July 2021 with a diagnosis of COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction in the ward of a [REDACTED].

Individuals under 18 years and over 70 years of age and those with pathologies, such as obstructive pulmonary disease, peptic ulcer, gastric obstruction, and digestive tract neoplasia were excluded from the study population. We also excluded pregnant women and patients with incomplete medical records, chronic infectious diseases that may alter the functioning of the digestive tract, or cognitive impairment that make it difficult to collaborate with the study.

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

2.3 Data collection

The participants were interviewed using a validated questionnaire (GSRS)¹⁵ to assess gastrointestinal symptoms. In the present study, bowel symptoms, such as flatulence, constipation, diarrhea, loose stools, urgency to defecate, feeling of not completely emptying the bowels when defecating, and abdominal pain, were measured on a scale of 1 to 7. On this scale, the patient scores each of the aforementioned symptoms using the following responses: 1) no discomfort/not once, 2) minimal discomfort/rarely, 3) mild discomfort/very few times, 4) moderate discomfort/few times, 5) moderately severe discomfort/sometimes, 6) strong discomfort/often, and 7) very strong discomfort/very often. In the present study, moderate to severe scores in the frequency range of rarely to very often were considered severe symptoms.¹⁴

Time-zero of this cohort study was recorded as the time of first application of the questionnaire (May to July 2021), during the period of hospital stay when the presence of symptoms before and during the infection was evaluated. A third application of the questionnaire was performed 3 to 6 months after hospital discharge.

Additionally, demographic and clinical data were obtained from the electronic medical records of the patients. The application of the questionnaire and collection of data from electronic medical records were performed by health professionals.

2.4 Statistical analysis

The results were analysed using the unpaired Student's *t*-test Wilcoxon test, and Kruskal–Wallis one-way analysis of variance test were performed as appropriate (Graph Pad Prism Software, San Diego, CA, USA). The results were considered statistically significant for *p* values <0.05.

3. Results

3.1 Study patients

The average age of the patients interviewed in the present study was 50.4 years, with a majority of male patients; 57.8% of the participants were male and 42.2% were female (Table 1). More than 70% of the patients were previously diagnosed with chronic diseases, and systemic arterial hypertension was present in 37.6% of them. Regarding the need for ventilatory support, 60% of the patients used a nasal catheter or high-flow support, while 7% used mechanical ventilation and were admitted to the intensive care unit. In addition, approximately 62% of the respondents had a hospital stay of ≥ 8 days.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

Potential covariants	Total
	n = 109
Sex	Men 63 (57.8%) Women 46 (42.2%)
Age	50.4 (13.7%)
Early gastric symptoms (nausea, vomiting, diarrhea)	56 (51.4%)

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

Intensive therapy	8 (7.3%)
Ventilatory support	73 (67.0%)
Hospitalization time >8 days	68 (62.4%)
Chronic diseases	
Chronic diseases	80 (73.4%)
Diabetics	32 (29.4%)
Hypertensive	41 (37.6%)
Obesity	25 (22.9%)
Immunosuppressed (neoplasms, tx, autoimmune)	6 (5.5%)
Chronic respiratory diseases)	4 (3.7%)
Gastrointestinal diseases	8 (7.3%)
Medications used during hospitalization	
Antibiotics	101 (92.7%)
Anti-parasitic	48 (44%)
Anticoagulant	61 (56%)
Corticosteroid	54 (49.5%)
Continuous use medications	54 (49.5%)

Most patients were symptomatic and approximately half of them reported early gastrointestinal complaints, such as nausea, vomiting, and diarrhea (which was the most prevalent initial gastric symptom) (Fig. 1). Finally, among the medications used during hospitalization, antibiotics were the most prevalent, being prescribed to 92.7% of hospitalized patients.

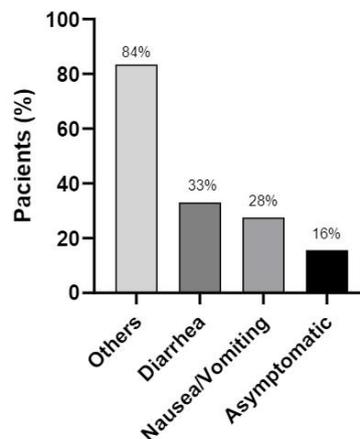


Figure 1. Initial symptoms in patients hospitalized with SARS-CoV-2 virus infection in 2021. Initial symptoms or their absence as reported by the study population. Other symptoms: fever (59%), cough (60.5%),

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

adynamia (71%), ageusia (36%), dysphagia (34%), coryza (27.5%), odynophagia (41%), dyspnea (60%), anosmia (33%), and headache (15.5%). SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

3.2 Prevalence of the use of ventilatory support in patients with severe diarrhea

The use of ventilatory support was greater in the group of patients with severe diarrhea during SARS-CoV-2 infection than in the group of patients without severe diarrhea (Table 2). In addition, more than 75% of the patients with severe diarrhea required anticoagulant use. In contrast, the need for antibiotic use was similar between patients with intense and non-intense diarrhea during the infection.

Table 2. Correlation of Potential factors with the severity of diarrhea in patients with COVID-19

Potential covariates	Total	Intense diarrhea	Without intense diarrhea	p-value
	n=109	n=17	n= 92	
Male	63 (57.8%)	13 (76.5%)	50 (54.3%)	0.07
Age, years	50.4	46.6	51.3	0.20
Early gastric symptoms (nausea, vomiting, diarrhea)	56 (51.4%)	11 (64.7%)	45 (48.9%)	0.35
Intensive therapy	8 (7.3%)	1 (5.8%)	7 (7.6%)	0.64
Ventilatory support	73 (67.0%)	16 (94.1%)	57 (61.9%)	0.01*
Chronic diseases	80 (73.4%)	12 (70.6%)	68 (73.9%)	0.49
Length of hospital stay >8 days	68 (62.4%)	9 (52.9%)	59 (64.1%)	0.27
Antibiotics use	101 (92.7%)	16 (94.1%)	85 (92.4%)	0.64
Anticoagulant use	61 (56%)	13 (76.5%)	48 (52.2%)	0.05*
Corticosteroid use	78 (71.5%)	7 (41.2%)	47 (51.1%)	0.31
Continuous use medications	54 (49.5%)	10 (58.8%)	44 (47.8%)	0.29

Age values: cell content represents mean (SEM) or frequency (%); Student's t test. Other covariates: cell content represents sample value or frequency (%); Chi-square (Fischer's exact) test. Intensity of Diarrhea according to GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale. *p<0.05.

3.3 Analysis of the GSRS questionnaire

Regarding the data obtained through the GSRS questionnaire, it was observed that there was an increase in the incidence of diarrhea during the period of infection, but this symptom did not persist after the interviewees recovered. However, bowel movement did not return to the frequency reported before the infection (Fig. 2A). In contrast, complaints of passage of loose stools increased during the period of infection and persisted even after the patient recovered (Fig. 2B); however, abdominal pain remained a symptom of minimal discomfort that rarely occurred throughout the course of the disease and after recovery (Fig. 2C).

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

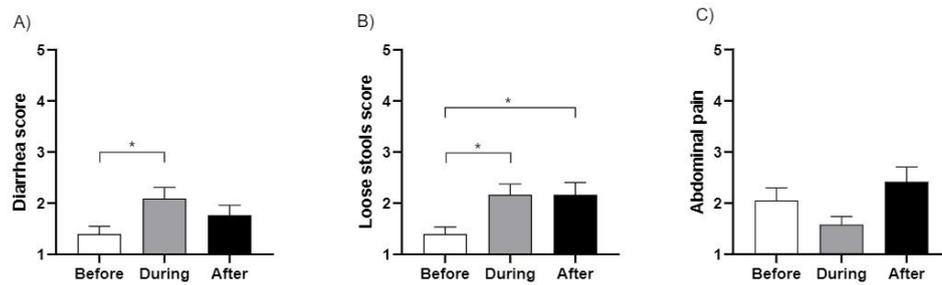


Figure 2. Intestinal symptoms over the course of COVID-19. Symptoms of diarrhea (A), loose stools (B), and abdominal pain (C) were investigated using the Gastrointestinal Rating Scale (GSRs) before, during, and after COVID-19. N = 55 per group. The values correspond to mean \pm SEM of the rating scale. One-way ANOVA, Kruskal–Wallis test, *p < 0.05 vs. before. COVID-19, coronavirus disease 19; ANOVA, analysis of variance.

Constipation and flatulence scores did not show any changes during the study period. Indeed, among the patients interviewed (Fig. 3A and C), an increase in the feeling of incomplete bowel emptying was observed after the period of infection compared with that before and during the infection (Fig. 3B).

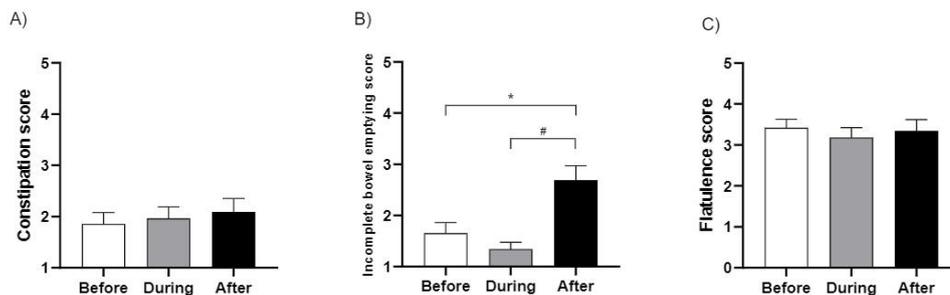


Figure 3. Evolution of the intensity and frequency of intestinal symptoms before, during, and after SARS-CoV-2 virus infection. Symptoms of constipation (A), incomplete bowel emptying (B), and flatulence (C) were investigated using the Gastrointestinal Rating Scale (GSRs). N = 55 per group. The values correspond to the mean \pm SEM of the rating scale. One-way ANOVA, Kruskal–Wallis test, *p < 0.05 vs. before or #p < 0.05 vs. during. SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; ANOVA, analysis of variance.

4. Discussion

A growing body of evidence has demonstrated the relevance of digestive manifestations in patients with COVID-19. In particular, the frequency and intensity of intestinal symptoms indicate the susceptibility of the intestines to SARS-CoV-2 infection. Therefore, the present study aimed to analyze the correlation of potential factors with the severity of diarrhea during COVID-19 and to evaluate the progression of bowel

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

symptoms after COVID-19 in a prospective cohort of patients with moderate to severe COVID-19 hospitalized in a Brazilian university hospital. The novelty and main findings of the present study were as follows: 1) the need for ventilatory support and use of anticoagulants, but not antibiotics, are related to severe diarrhea during COVID-19 and 2) bowel symptoms persisted after COVID-19, especially passage of soft stools and incomplete evacuation.

Overall, the hospitalized patients who participated in the study were mostly men and people with chronic diseases. In fact, evidence of sex differences in COVID-19 have shown that male patients seem to experience more severe outcomes than female patients, as observed in 37 of 38 countries evaluated¹⁶ and in Brazil.¹⁷ This greater severity has been attributed to a delay in viral clearance in men compared with that in women.^{18,19} In fact, pre-existing chronic diseases, such as diabetes, hypertension, obesity, and coronary artery/cardiovascular disease, have been correlated with an increased risk of COVID-19 severity in different countries^{20,21} as well as in Brazil.¹⁷ The prevalence of ventilatory support use observed among patients in the present study is also in line with data previously found during the COVID-19 outbreak in 14 Chinese hospitals⁶ and had also been verified during the SARS-CoV outbreak in 2003.²² Most patients in the present study had a length of hospital stay of ≥ 8 days. Our data aligns with those of a previous study that observed a median hospital length of stay of 14 days in China and 5 days outside China.²³ Additionally, the use of corticosteroids and antibiotics, followed by the use of anticoagulants, were the most prevalent. Similar findings were observed in a study of patients with COVID-19 admitted to Brazilian hospitals with an antibiotic administration rate of 90%,²⁴ and in a review of 18 studies, 72% of patients were administered antibiotics.²⁵ Overall, these results confirm that the study population of COVID-19 in this study was similar to that reported in other studies.

Our analysis showed that diarrhea (33%) was the main gastrointestinal symptom in patients with COVID-19, followed by nausea/vomiting (28%). This result was also seen in a cohort carried out in 2020 involving 299 infected patients, of which 47% reported nausea, vomiting, and/or diarrhea, with diarrhea as the main symptom (39%), followed by nausea (25%) and vomiting (13%).² According to another study of 73 patients, the prevalence of diarrhea in the infected patients was up to 35.6%.²⁶ These findings are not consistent with those found in the past, as documented in Hong Kong during a SARS outbreak in 2003, wherein out of 138 patients, only 22.5% had nausea/vomiting and only 19.6% had diarrhea;²⁷ this can potentially be explained by the fact that these data are from outbreaks caused by different strains of viruses that evolved throughout the years. Furthermore, another analysis from February to August 2020 in a public hospital in Bandar Abbas, Iran, showed that out of the 507 COVID-19 patients, 47.9% had at least one gastrointestinal symptom.²⁸ In a cohort study carried out in Italy, diarrhea was also the most frequent intestinal symptom in patients, affecting 27.1% of them,⁹ as well as in a Southern US population in which diarrhea was present in 28.3%, nausea and/or vomiting in 23.1% and abdominal pain in 8.8% patients.⁷ Therefore, this change in symptom prevalence could indicate a difference in viral tropism stemming from new strain mutations compared with the pandemic that started in 2019 with previous outbreaks.²⁹

The results of the present study also showed that potential severity variants, such as the use of ventilatory support and anticoagulants, were correlated to the group of patients with severe diarrhea. In this sense, a study evaluating the enteric implication in hospitalized patients with COVID-19 outside of Wuhan

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

showed that diarrhea may be a risk factor for the severity of the disease.⁶ Thus, severe COVID-19 is associated with changes in the compositional alterations of the gut microbiome, disrupted intestinal barrier integrity, mucosal inflammation impact on the function of the enteric nervous system, and the activation of sensory fibers conveying information to the central nervous system and its contribution to the severity of COVID-19.³⁰ In agreement with these data, a meta-analysis conducted recently suggested that digestive symptoms are not uncommon and that those with severe COVID-19 have a higher risk of developing gastrointestinal symptoms.⁵ However, according to Aghemo et al. (2020),⁹ among the admission parameters analyzed, the presence of any gastrointestinal symptoms (such as diarrhea or vomiting) was significantly associated with delayed intensive care unit transfer or death. Contrary to previous evidence, another study found that when comparing the severity of COVID-19 in patients with and without gastrointestinal symptoms, moderate heterogeneity was evident with no statistical difference between the two groups, indicating no significant correlation between gastrointestinal symptoms and disease severity in patients with COVID-19.³¹ One possible reason for the apparent discrepancy between the findings of the present study and those of other studies could be the method used to measure the presence of gastrointestinal symptoms in the present study. In the present study, the GSRS was used because it is the most appropriate instrument for assessing intestinal function as it is easier to understand and requires less time to complete.¹⁴

Regarding the post-COVID-19 period, the normalization of diarrhea symptoms was observed 3–6 months after the end of the disease. The present findings are in accordance with the literature, as demonstrated by Aiyegbusi et al. in 2021³² that only 6% of individuals who had chronic COVID-19 symptoms (lasting longer than 4 weeks) also reported persistent diarrhea. One possibility is that after the end of COVID-19, there was no persistence or emergence of gastrointestinal symptoms; however, this was not the case. In the present study, despite recovering from diarrhea, passage of loose stools persisted even after the infection had ceased.

Such an occurrence could be associated with an increase in functional diseases of the digestive tract such as irritable bowel syndrome, a functional gastrointestinal disorder characterized by symptoms including abdominal pain associated with a change in stool frequency or consistency.³³ However, this hypothesis does not seem likely because the scores for abdominal pain did not show a notable difference over the course of the disease. In addition, COVID-19 can cause harmful and persistent changes in the gut microbiota, with an increase in the amount of opportunistic pathogens and a decrease in beneficial commensals; these changes are associated with greater disease severity.^{34,35} Thus, it is possible that the alterations in the microbiota or even the intestinal absorptive capacity of infected individuals are responsible for altering the consistency of feces. Further studies are needed to directly correlate these findings.

Regarding the sensation of incomplete evacuation, the present study observed for the first time that there was a significant increase in the intensity and frequency of this symptom after the COVID-19 period. We speculate that this finding may be due to an increase in stool consistency or the degree of evacuation difficulty. Regarding constipation, our study demonstrated that there was no increase in this symptom during or after COVID-19. These data are in line with those of other published studies.³⁶ Therefore, at first, it may seem contradictory that incomplete evacuation is also associated with the presence of soft stools in the same study population; however, the difficulty of elimination in this case is possibly also associated with evacuation

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

capacity and anorectal motor disorders and not only with the consistency of the stools.³⁷ In this sense, one can hypothesize the existence of neurogenic bases to explain gastrointestinal dysmotility in COVID-19; however, specific data were unavailable at the time of publication.

A close correlation between affective disorders, such as anxiety, and functional gastrointestinal disorders is well known, especially when the gastrointestinal symptoms are more severe.¹¹ Therefore, the pathophysiologic and psychosocial mechanisms surrounding anxiety could explain the gastrointestinal repercussions of COVID-19. Nevertheless, determining the chronicity of post-infectious dysmotility is an important topic to consider because the emergence of this condition can directly and permanently affect the patient's quality of life.³⁸

The findings of this study should be interpreted in the context of certain limitations. Our study was limited by the small sample size (109), 55 of whom were evaluated during the post-infection period. In addition, data were obtained from only one medical center. Furthermore, there is a lack of evaluation methods for motor disorders, dysmotility, gut microbiota, and anxiety.

5. Conclusion

In summary, our data showed that the presence of severe diarrhea was correlated with the need for ventilatory support and the use of anticoagulants but not with the use of antibiotics, in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19. These results suggest that the severity of enteric symptoms may be associated with worsening of the disease. Furthermore, we clearly showed for the first time that bowel symptoms, such as loose stools and incomplete evacuation, persist after hospital discharge and 6 months of recovery. Thus, from these results, one can understand the importance of evaluating the chronicity of these enteric alterations after COVID-19 and of studying the underlying pathophysiological mechanisms as this will aid in the development of novel intervention strategies that can reduce or prevent severe outcomes of COVID-19.

6. Acknowledgments

The present work was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES) - Financing Code 001

7. Author Contribution

Conceptualization: SMP, MHLPS.

Methodology: SMP, LGMS, DSLLF, RRCS, ICB, DVA, SSM, MHLPS.

Project administration: SMP, MHLPS.

Visualization: SMP, LGMS, DSLLF, MÂNS, MHLPS.

Writing-original draft: SMP, DSLLF, ICB, DVA, SSM, MHLPS.

Writing-review and editing: SMP, MÂNS, MHLPS.

Approval of final manuscript: all authors.

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

8. Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

9. References

1. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
2. Livanos, A. E., Jha, D., Cossarini, F., Gonzalez-Reiche, A. S., Tokuyama, M., Aydiillo, T., et al. (2021). Intestinal host response to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology*, 160: 2435-2450.e34. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.056.
3. Nobel, Y. R., Phipps, M., Zucker, J., Lebwohl, B., Wang, T. C., Sobieszczyk, M. E., et al. (2020). Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States. *Gastroenterology*, 159:373-375.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.017.
4. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. (2020). Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American journal of gastroenterology*, 115:766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620. PMID: 32287140.
5. Mao, R., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Li, X. H., Liang, J., et al. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 5:667-678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
6. Wan, Y., Li, J., Shen, L., Zou, Y., Hou, L., Zhu, L., et al. (2020). Enteric involvement in hospitalized patients with COVID-19 outside Wuhan. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 5:534-535. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30118-7.
7. Patel, H. K., Kovacic, R., Chandrasekar, V. T., Patel, S. C., Singh, M., Le Cam, E., et al. (2022). Correlation of Gastrointestinal Symptoms at Initial Presentation with Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: Results from a Large Health System in the Southern USA. *Digestive Diseases and Sciences*, 7:1-10. doi: 10.1007/s10620-022-07384-0.
8. Elmunzer, B. J., Spitzer, R. L., Foster, L. D., Merchant, A. A., Howard, E. F., Patel, V. A., et al. (2019). Digestive manifestations in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 19:1355-1365.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.041.
9. Aghemo, A., Piovani, D., Parigi, T. L., Brunetta, E., Pugliese, N., Vespa, E., et al. (2020). COVID-19 digestive system involvement and clinical outcomes in a large academic hospital in Milan, Italy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18:2366-2368.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.011.
10. Blackett, J. W., Li, J., Jodorkovsky, D., & Freedberg, D. E. (2022). Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19. *Neurogastroenterology & Motility*, 34:e14251. doi: 10.1111/nmo.14251.
11. Mayer, E. A., Craske, M., & Naliboff, B. D. (2001). Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 28-37.
12. Choi, E. P. H., Hui, B. P. H., & Wan, E. Y. F. (2020). Depression and anxiety in Hong Kong during COVID-19. *International journal of environmental research and public health*, 17(10), 3740. doi: 10.3390/ijerph17103740.
13. Schmulson, M., Ghoshal, U. C., & Barbara, G. (2021). Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 116(1), 4-7. doi: 10.14309/ajg.0000000000001062.

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

14. Svedlund, J., Sjödin, I., & Dotevall, G. (1988). GSRS—a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive diseases and sciences*, 33(2), 129-134. doi: 10.1007/BF01535722.
15. Souza, G. S., Sardá, F. A. H., Giuntini, E. B., Gumbrevicius, I., Morais, M. B. D., & Menezes, E. W. D. (2016). Translation and validation of the brazilian portuguese version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) Questionnaire. *Arquivos de Gastroenterologia*, 53, 146-151. doi: 10.1590/S0004-28032016000300005.
16. Scully, E. P., Haverfield, J., Ursin, R. L., Tannenbaum, C., & Klein, S. L. (2020). Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 442-447. doi: 10.1038/s41577-020-0348-8.
17. de Souza, F. S. H., Hojo-Souza, N. S., Batista, B. D. D. O., da Silva, C. M., & Guidoni, D. L. (2021). On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. *PloS one*, 16(3), e0248580. doi: 10.1371/journal.pone.0248580.
18. Xu, K., Chen, Y., Yuan, J., Yi, P., Ding, C., Wu, W., et al. (2020). Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical infectious diseases*, 71(15), 799-806. doi: 10.1093/cid/ciaa351.
19. Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., et al. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *British medical journal*, 369:m1443. doi: 10.1136/bmj.m1443.
20. Liu, H., Chen, S., Liu, M., Nie, H., & Lu, H. (2020). Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging and disease*, 11(3), 668. doi: 10.14336/AD.2020.0502.
21. Yonekawa, A., & Shimono, N. (2022). Clinical Significance of COVID-19 and Diabetes: In the Pandemic Situation of SARS-CoV-2 Variants including Omicron (B. 1.1. 529). *Biology*, 11(3), 400. doi: 10.3390/biology11030400.
22. Leung, W. K., To, K. F., Chan, P. K., Chan, H. L., Wu, A. K., Lee, N., et al. (2003). Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*, 125(4), 1011-1017. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
23. Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., B Pearson, C. A., et al. (2020). COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC medicine*, 18(1), 1-22. doi: 10.1186/s12916-020-01726-3.
24. Marcolino, M. S., Ziegelmann, P. K., Souza-Silva, M. V., Nascimento, I. J. B. D., Oliveira, L. M., Monteiro, L. S., et al. (2021). Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of infectious diseases*, 107, 300-310. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019.
25. Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., ... & Holmes, A. (2020). Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical infectious diseases*, 71(9), 2459-2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
26. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), 1831-1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
27. Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G. M., et al. (2003). A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1986-1994. doi: 10.1056/NEJMoa030685.

Bowel symptoms associated with coronavirus disease 19 in hospitalized patients with moderate to severe illness

28. Zoghi, G., Moosavy, S. H., Yavarian, S., HasaniAzad, M., Khorrami, F., Sharegi Brojeni, M., et al. (2021). Gastrointestinal implications in COVID-19. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1-9. doi: 10.1186/s12879-021-06824-y.
29. Wong, S. H., Lui, R. N., & Sung, J. J. (2020). Covid-19 and the digestive system. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 35(5), 744-748. doi: 10.1111/jgh.15047.
30. Giron, L. B., Dweep, H., Yin, X., Wang, H., Damra, M., Goldman, A. R., et al. (2021). Plasma markers of disrupted gut permeability in severe COVID-19 patients. *Frontiers in immunology*, 12, 686240. doi: 10.3389/fimmu.2021.686240.
31. Liu, J., Cui, M., Yang, T., & Yao, P. (2020). Correlation between gastrointestinal symptoms and disease severity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*, 7:e000437. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000437.
32. Aiyegbusi, O. L., Hughes, S. E., Turner, G., Rivera, S. C., McMullan, C., Chandan, J. S., et al. (2021). Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 114(9), 428-442. doi: 10.1177/01410768211032850.
33. Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 396:1675-1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
34. Zuo, T., Zhang, F., Lui, G. C., Yeoh, Y. K., Li, A. Y., Zhan, H., et al. (2020). Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944-955. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
35. Kaźmierczak-Siedlecka, K., Vitale, E., & Makarewicz, W. (2020). COVID-19-gastrointestinal and gut microbiota-related aspects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(20), 10853-10859. doi: 10.26355/eurrev_202010_23448.
36. Noviello, D., Costantino, A., Muscatello, A., Bandera, A., Consonni, D., Vecchi, M., et al. (2022). Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterology & Motility*, 34(2), e14187. doi: 10.1111/nmo.14187.
37. Santos-Júnior, J. C. M. (2005). Constipação intestinal. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 25:79-93.
38. Coles, M. J., Masood, M., Crowley, M. M., Hudgi, A., Okereke, C., & Klein, J. (2022). It Ain't Over'Til It's Over: SARS CoV-2 and Post-infectious Gastrointestinal Dysmotility. *Digestive Diseases and Sciences*, 1-9. doi: 10.1007/s10620-022-07480.

ANEXO D – RESUMO DDW

AGA ABSTRACTS | VOLUME 164, ISSUE 6, SUPPLEMENT , S-1144, MAY 2023

Tu1865 POST-INFECTIOUS DYSPEPSIA FOLLOWING TO CORONAVIRUS-19 DISEASE (COVID-19) IS NOT DUE TO IMPAIRED DUODENAL BARRIER FUNCTION.

Larissa G. Saraiva • Suliana M. Paula • Dayllanna S. Feitosa • Maria Klayre A. de Sousa • Isabela C. Borges • Thiago Andrade Ribeiro • Quésia R. Lederhos • Miguel Angelo N. Souza • Marcellus H. Souza • Show less

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(23\)03634-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(23)03634-X)

DDW2023 Digestive Disease Week®
MAY 6-9, 2023 | CHICAGO, IL
 EXHIBIT DATES: MAY 7-9, 2023

POST-INFECTIOUS DYSPEPSIA FOLLOWING TO CORONAVIRUS-19 DISEASE (COVID-19) IS NOT DUE TO IMPAIRED DUODENAL BARRIER FUNCTION

: L.G.M. SARAIVA¹; S.M. PAULA¹; D.S.L.L. FEITOSA¹; M.K.A. DE SOUSA¹; I.C. BORGES¹; T.A. RIBEIRO¹; Q.R. LEDERHOS¹; M.A.N. e SOUZA¹; **M.H.L.P. SOUZA¹**
¹Department of Medicine, School of Medicine, Federal University of Ceará.

INTRODUCTION

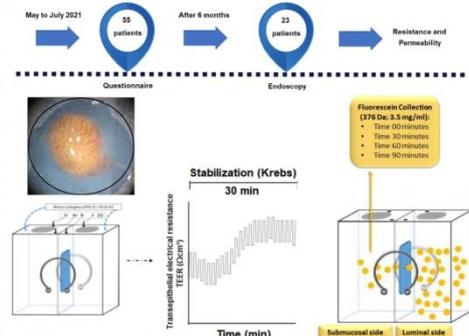
Several sequelae have been noticed after infection with the SARS-CoV-2 virus. It was described that patients with COVID-19 had a higher probability of developing dyspeptic symptoms during the first 3-month follow-up. The mechanisms associated with the development of the dyspeptic symptoms are complex, and involves motility disturbances, visceral hypersensitivity and the impairment of the duodenal barrier function.

AIM

To analyze dyspeptic symptoms during and after COVID-19 and whether impaired duodenal barrier function or the presence of local inflammatory dysfunction are mechanisms involved in this event.

METHOD

- From May to July 2021, 55 patients hospitalized for moderate-severe COVID-19 in a hospital in Brazil were interviewed during hospitalization and 6 months after hospital discharge;
- Dyspeptic symptoms (fullness, early satiety and epigastric pain/burning) were assessed using the Rome III questionnaire for functional dyspepsia;
- Frequency were assessed using a Likert scale (0-6);
- Of the recovered patients, 23 underwent upper digestive endoscopy with duodenal biopsies to study the epithelial barrier function (transepithelial electrical resistance and mucosal fluorescein permeability);
- The analysis of the concentration of inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-6 and TNF- α);
- These results were compared with those of 8 healthy subjects.



RESULTS

Among infected individuals (55 patients), 61.8% were men, mean age was 46.6 years, more than 70% had previously chronic diseases, 69.1% stay longer than seven days in hospital and 74.5% used oxygen therapy. When analyzing the intensity of dyspeptic symptoms during and after COVID-19, there was an increase in intensity in the postprandial fullness and in the epigastric pain/burning, but not in the early satiety (Figure 1). On the other hand, when comparing the frequency of dyspeptic symptoms during the COVID-19 infection and after 6 months of hospital discharge, there was no significant difference. In addition, the basal transepithelial electrical resistance and the duodenal permeability showed no statistical difference when comparing the healthy control, and post COVID-19 with or without dyspeptic symptoms (Figure 2). The concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-6 and TNF- α) were not different when compared healthy controls, and post COVID-19 with or without dyspepsia.

Table 1. Demographic and clinical characterization of patients hospitalized for COVID-19.

Patients characteristics	Total (n=55)
Gender	34 (61.81)
Age	46.60
Previous comorbidities	39 (70.91)
Nausea/vomiting	15 (27.27)
Diarrhea	19 (34.54)
Dyspnea	33 (60)
Oxygen therapy	41 (74.54)
Corticosteroid	47 (85.45)
Antibiotic	49 (89.27)
Anticoagulant	32 (58.18)
Hospitalization time >8 days	38 (69.10)

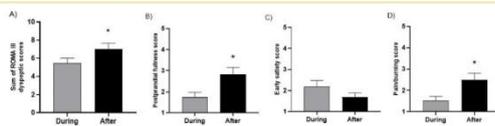


Figure 1. Evolution of intensity and frequency of dyspeptic symptoms during and after coronavirus diseases 2019 (COVID-19). The sum of dyspeptic symptoms scores according to Rome III (A) and symptoms of postprandial fullness (B), early satiety (C), and pain and burning (D) during and after COVID-19. N = 55 per group. The values correspond to mean \pm SEM. Student's t-test, *p < 0.05 vs. during.

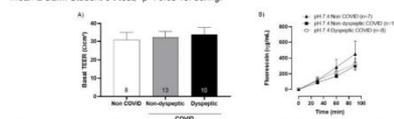


Figure 2. Duodenal epithelial barrier function in healthy controls (Non COVID), and post COVID-19 (non dyspeptic and dyspeptic). Panel A shows the transepithelial electrical resistance (TEER) in duodenum, and the panel B shows duodenal permeability to fluorescein. Values expressed as mean \pm SEM and analyzed by the ANOVA test.

Table 2. Duodenal inflammatory biomarkers in patients with dyspeptic symptoms after COVID-19.

	Non COVID (n=15)	Non-dyspeptic COVID (n=8)	Dyspeptic COVID (n=19)
IL-1 β	2.50 \pm 0.78	3.66 \pm 1.70	3.53 \pm 1.19
IL-8	2.80 \pm 1.28	2.54 \pm 0.88	2.45 \pm 0.91
IL-6	0.37 \pm 0.09	0.46 \pm 0.15	0.75 \pm 0.261
TNF α	0.46 \pm 0.17	0.57 \pm 0.20	0.81 \pm 0.24

CONCLUSIONS

The present study suggested an increase in the intensity of dyspeptic symptoms in the post-COVID-19. Furthermore, this event does not seem to be associated with impairment of the duodenal epithelial barrier or increased concentrations of pro-inflammatory cytokines in the duodenum.

REFERENCES

Sperber AD et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114.e3.
 Chouhury A et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2022;15:1-10.
 Vanheel H et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014;63:262-271.
 Van Oudenhove L et al. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:653-660.
 Coles MJ et al. It ain't over 'til it's over: SARS-CoV-2 and post-infectious gastrointestinal dysmotility. *Dig Dis Sci* 2022;67:5407-5415

ACKNOWLEDGEMENTS

Financial support: CAPES and CNPq.

CONTACT INFORMATION

Marcellus H. L. P. Souza, MD, PhD; Institute of Biomedicine for Brazilian Semi-Arid (IBISAB), Coronel Nunes de Melo Street, 1315, Rodolfo Teófilo, 60.430-270, Tel: +55 85 33668588, Fortaleza-CE, Brazil. E-mail: souzamar@ufc.br or souzamar.ufc@gmail.com
 Whatsapp: +5585999210370

ANEXO E – ARTIGO PARA PUBLICAR**DYSPEPSIA AND DUODENAL BARRIER FUNCTION FOLLOWING COVID-19.**

Larissa Gurgel Mota Saraiva¹; Suliana Mesquita Paula¹; Dayllanna Stefanny Lopes Lima Feitosa¹; Maria Klayre Araújo de Sousa¹; Isabela Caldas Borges¹; Thiago Andrade Ribeiro¹; Quésia Reis Lederhos¹; Rôney Reis de Castro Silva, Miguel Angelo Nobre-e-Souza¹; Marcellus Henrique Loiola Ponte Souza¹.

¹ 1Department of Medicine, School of Medicine, Federal University of Ceará. Street Prof. Costa Mendes, 1608 – 4th floor. 60430-140 Rodolfo Teófilo. Fortaleza – CE, Brazil.

Short running title: Post-COVID dyspepsia and duodenum integrity

Corresponding author: Marcellus H. L. P. Souza, MD, PhD; Institute of Biomedicine for Brazilian Semi-Arid (IBISAB), Coronel Nunes de Melo Street, 1315, Rodolfo Teófilo, 60.430-270, Tel: +55 85 33668588, Fortaleza-CE, Brazil. E-mail: souzamar@ufc.br or souzamar.ufc@gmail.com

Financial support: This work was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

Conflict of interest: No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author contribution: Conceptualization: LGMS, SMP, DSLL, RRCS, MANS, MHLPS.

Methology: LGMS SMP, DSLL, RRCS, MKAS, ICB, TAR, QRL MANS, MHLPS.

Project administration: LGMS, SMP, DSLL, MHLPS. Visualization: LGMS, SMP,

DSLL, ICB, MANS, MHLPS. Writing the original draft: LGMS, SMP, DSLL, ICB,

MANS, MHLPS. Writing review and editing: LGMS, SMP, MHLPS. Approval of final manuscripts: all authors.

ABSTRACT:

Background/Aims: Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) have a higher probability of developing dyspepsia; however, mechanisms are not defined. The study analyzes dyspeptic symptoms during and after COVID-19 and whether mechanisms involved are impaired duodenal barrier function or local inflammatory dysfunction.

Methods: Fifty-five patients with COVID-19 were interviewed during hospitalization and 6 months after hospital discharge. Dyspeptic symptoms were assessed using the Rome III questionnaire for functional dyspepsia. Intensity and frequency were assessed using a Likert scale (0-6). Of the recovered patients, 23 underwent upper endoscopy with duodenal biopsies to assess the epithelial barrier function (transepithelial electrical resistance and mucosal fluorescein permeability) and concentration of inflammatory cytokines. These results were compared with those of healthy controls. **Results:** When comparing dyspeptic symptoms during and after COVID-19, there was an increase in the intensity of postprandial fullness and epigastric pain/burning, but not in early satiety. In contrast, when comparing the frequency of dyspeptic symptoms during COVID-19 and after 6 months of hospital discharge, there were no significant differences. In addition, basal transepithelial electrical resistance and duodenal permeability showed no statistical difference when comparing healthy controls and post COVID-19 patients with or without dyspepsia. Concentrations of pro-inflammatory cytokines were not different among the groups. **Conclusions:** The intensity of dyspeptic symptoms increased in the post-COVID-19 period. Furthermore, this event does not seem to be associated with impaired duodenal epithelial barrier.

Keywords: post-COVID-19, functional dyspepsia, gastrointestinal symptoms, barrier function, duodenum

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in 2019 caused a global crisis to the healthcare systems with approximately 640 million infected patients and 6 million dead worldwide¹. The infection had high rates of morbidity and mortality and caused an increasing concern about possible sequelae of long-term infection. Fatigue, shortness of breath, and changes in cognition were considered the main findings of long-term COVID-19; however, the World Health Organization also reported the involvement of gastrointestinal disorders such as diarrhea, constipation, reflux, abdominal pain, and alterations in smell and taste after COVID-19².

Such speculations can be substantiated given that functional disorders were previously reported after events such as acute bacterial gastroenteritis as well as viral gastroenteritis^{3,4}. This is of high importance since Sperber et al.,⁵ in a global study by the Rome Foundation, reported that the prevalence of functional gastrointestinal disorders, which affect quality of life and health costs, was >40% in 33 countries. Among gastrointestinal functional disorders, dyspepsia is one of the most frequently diagnosed using the Rome III criteria, with a prevalence of 5.3–20.4% in the general population⁶.

Even though Choudhury et al.⁷ reported many post-COVID gastrointestinal symptoms, including a dyspepsia funcional, the gastrointestinal manifestations of COVID are not well understood. One possibility would be that changes occur through the breakdown of the mucosal barrier of the gastrointestinal tract or perpetuation of the inflammatory cascade⁸.

Therefore, this study aimed to analyze the intensity and frequency of dyspeptic symptoms during and after COVID-19 and to evaluate the duodenal barrier function and presence of inflammatory dysfunction as mechanisms involved in post-COVID-19 dyspepsia.

Materials and methods

Study design

This prospective longitudinal cohort study was conducted in a public hospital affiliated with the Federal University of Ceará, Brazil. Hospitalized patients were evaluated, recruited, and interviewed. Biopsy samples were collected in the endoscopy department of the referred hospital. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Opinion 4.510.094). All participants were informed about the nature and purpose of the study and written informed consent was obtained.

Patients

The study population comprised 55 male and female patients hospitalized from May to July 2021 with COVID-19, which was confirmed with polymerase chain reaction in the referred hospital, with and the same patients were also contacted 6 months after discharge. Individuals aged <18 years and >70 years and those with pathologies such as obstructive pulmonary disease, peptic ulcer, gastric obstruction, and digestive system neoplasia were excluded from the study population. We also excluded pregnant women, patients with incomplete medical records, patients with chronic infectious diseases that could alter the digestive system function or cause cognitive impairment that hindered collaboration with the study.

Data collection

Participants were interviewed using a validated Rome III functional dyspepsia questionnaire that assesses the presence and intensity of dyspeptic symptoms. This questionnaire was applied to patients during and after COVID-19. This instrument included questions on the presence, frequency, duration, and intensity of four dyspeptic symptoms (postprandial fullness, early satiety, epigastric pain, and epigastric burning) in the last 30 days. A score was assigned to each answer, with postprandial fullness and early satiety symptoms having a score of >4 points and symptoms of pain and epigastric burning having a score of >3 points.

After recovery from COVID-19, patients were contacted for re-evaluation of dyspeptic symptoms and underwent upper digestive endoscopy, during which biopsy samples of the duodenal mucosa (second portion) were collected. The samples were mounted in mini-Ussing chambers (Mussler Scientific Instruments, Aachen, Germany) and kept in a Krebs-Henseleit buffer solution (pH 7.4) for the evaluation of basal transepithelial electrical resistance (TEER). Then, one of the samples was exposed to a pH 1.5 Krebs-Henseleit solution for analysis of possible epithelial damage.

Permeability was assessed after the TEER assessment. In samples kept at pH 7.4, the solution was replaced by Krebs solution, pH 7.4 containing fluorescein (375 kDa; 1 mg/mL), as a permeable marker that passes through the epithelium. The fluorescent marker was evaluated using a fluorescence reader (FLUOstar Omega; BMG Labtech, Ortenberg, Germany).

The multiplexed cytokine assay was performed using a MILLIPLEX® Cytokine/Chemokine 4-plex Kit (Millipore Corporation, Billerica, MA, USA) on duodenal biopsy samples from dyspeptic and non-dyspeptic patients with COVID-19 and healthy uninfected individuals. For analysis, IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF α antibodies were

used. Marker concentrations were measured on the Luminex® MAGPIX® instrument with xPONENT® software (Luminex Corporation, Austin, TX, USA).

Statistical analysis

Results were analyzed using the paired Student's t-test and Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA), as well as one-way and two-way ANOVA as appropriate (Graph Pad Prism Software, San Diego, CA, USA). Results were considered statistically significant for p values of <0.05.

Results

Study patients

Most patients were male (61.8%), and the mean age was 46.6 years (Table 1). More than 70% of patients had previously diagnosed comorbidities, and the prevalence of hospital stay of >7 days in the patients was 69.1%. Symptoms such as dyspnea (60.0%), nausea or vomiting (27.3%), and diarrhea (34.5%) were the most reported by interviewees. Regarding interventions and medications used during COVID-19 hospitalization, 41 patients used oxygen therapy (74.5%), 49 used antibiotic therapy (89.3%), 47 used corticosteroids (84.4%), and 32 used anticoagulants (58.2%).

Prevalence and intensity of dyspeptic symptoms in post-COVID-19 patients

When comparing the prevalence of dyspeptic symptoms during COVID-19 and after 6 months of hospital discharge, 19 patients (34.5%) had dyspeptic symptoms during COVID-19, 16 of whom (88.9%) had symptoms characterized as post-eating dyspepsia and 8 (44.4%) had pain-like dyspepsia. After recovery from COVID-19, 24 patients (43.6%) reported dyspeptic symptoms, 19 (79.1%) of whom had symptoms characterized as post-eating dyspepsia and 16 (66.7%) had pain-like dyspepsia.

On the other hand, when comparing the intensity of dyspeptic symptoms during and after COVID-19, there was a significant increase in the total score of dyspeptic symptoms reported by patients (During: 5.5 ± 0.5 vs. After: 7.0 ± 0.6 , $p = 0.009$) (Fig. 1A). In addition, when dyspeptic symptoms were considered individually, an increase in intensity was also observed in the postprandial fullness symptom (During: 1.7 ± 0.2 vs. After: 2.8 ± 0.3 , $p = 0.009$) (Fig. 1B) and in the epigastric pain and burning symptom (During: 1.5 ± 0.2 vs. After: 2.4 ± 0.3 , $p = 0.016$) (Fig. 1C), but there was no statistical significance in the early satiety symptom (During: 2.2 ± 0.3 vs. After: 1.7 ± 0.2) (Fig. 1D).

TEER and duodenal permeability to fluorescein in dyspeptic post-COVID-19 patients

Baseline duodenal mucosal TEER was not significantly different between groups (Non-COVID-19: 30.9 ± 4.2 vs. Non-dyspeptic COVID-19: 32.2 ± 3.5 vs. 33.9 ± 3.8 $\Omega \cdot \text{cm}^2$) (Fig. 2A). However, exposure to pH 1.5 solution caused a significant decrease in strength after 30 min ($p < 0.05$) in healthy individuals (pH 7.4: 97.2 ± 3.1 vs. pH 1.5: 79.2 ± 8.3), non-dyspeptic patients with COVID-19 (pH 7.4: 93.2 ± 1.7 vs. pH 1.5: 83.4 ± 4.9), and dyspeptic patients with COVID-19 (pH 7.4: 91.5 ± 3.0 vs. pH 1.5: 80.6 ± 5.0) (Fig. 2B).

As shown in Figure 3A, there was no significant change in the permeability of the duodenal mucosa, when comparing dyspeptic patients with COVID-19, non-dyspeptic patients with COVID-19, and healthy individuals. Even after 90 min of exposure to fluorescein, there was no change in permeability between the groups (Fig. 3B) (Non-COVID-19: 452.0 ± 160.8 vs. Non-dyspeptic COVID-19: 301.7 ± 54.4 vs. 452.0 ± 160.8 ηmol).

Duodenal immunological markers in dyspeptic patients after COVID-19

To assess whether inflammatory cytokines associated with dyspepsia are expressed differently in the duodenum of post-COVID-19 patients with dyspeptic symptoms, cytokines such as IL-1 β , IL-8, IL-6, and TNF α were assessed in the duodenal biopsies of patients with (Dyspeptic COVID-19) and without dyspeptic symptoms (Non-dyspeptic COVID-19) due to SARS-CoV-2 infection, and in duodenal biopsies of healthy volunteers (Non-COVID). However, the expressions of these cytokines were not different among the groups (Table 2).

Discussion

In this present study, we analyzed the presence of dyspeptic symptoms during and after COVID-19 and evaluate the duodenal barrier function and presence of inflammatory dysfunction. First, we demonstrated an intensification of dyspeptic symptoms in post-COVID-19 patients, and second, this worsening of symptoms appears to be unrelated to the loss of integrity of the gastrointestinal barrier or the persistence of local inflammation.

The COVID-19 cases analyzed in this study were classified as moderate to severe, and as previously reported, most of the hospitalized patients were male⁹, with previous comorbidities such as diabetes and hypertension¹⁰ mainly because of the correlation between these variables and COVID-19 severity. Most patients used oxygen therapy, in addition to antibiotics, corticoids, and anticoagulants and had a hospital stay of >7 days. Symptoms such as dyspnea (60%), nausea or vomiting (27.3%), and diarrhea (34.5%) were reported during the initial interviews. Further, Aziz et al.¹¹ showed the prevalence of diarrhea, nausea, and vomiting among reported gastrointestinal symptoms. In addition, Marasco et al.¹² compared 871 patients comprising groups of hospitalized patients with COVID-19 and control patients and stated that gastrointestinal symptoms occurred more

frequently in patients with COVID-19 than in the control group, which is also consistency with our study results. In a prospective study, Golla et al.¹³ showed that patients with COVID-19 are more likely to develop functional gastrointestinal disorders, and that moderate and severe forms of the infection, as seen in our study, represent a greater risk of developing these symptoms than mild forms. According to Ghoshal et al.¹⁴ who conducted their study in Asia, COVID-19 caused post-infection gastrointestinal disorders, which also corroborates the presence of gastrointestinal symptoms in patients during COVID-19 infection.

In this context, the present study also found for the first time that there was a significant increase in the sum of the dyspeptic symptoms score as well as in the individual symptoms that indicate dyspepsia, such as postprandial fullness, epigastric pain, and epigastric burning. A multicenter study in the United States, analyzing the intensity of dyspeptic symptoms, observed that the presence of gastrointestinal symptoms during the acute phase of COVID-19 infection is associated with a greater risk of presenting post-COVID gastrointestinal symptoms¹⁵. However, when evaluating the number of patients with dyspeptic symptoms during and after COVID-19, no statistical difference was observed.

Surprisingly, despite the increasing severity of dyspeptic symptoms in post-COVID-19 patients, the basal TEER and paracellular permeability in duodenal biopsies from dyspeptic and non-dyspeptic patients with COVID-19 and healthy uninfected individuals were not significantly different. An increasing number of studies have shown that patients with functional dyspepsia exhibit impaired duodenal mucosa characterized by a decrease in TEER^{3,16,17} associated with an increase in duodenal epithelial permeability, as assessed both by the increasing passage of fluorescein with time¹⁷ and by mucosal admittance measurement¹⁸ in patients with functional dyspepsia when

compared with healthy individuals. In addition, Nojkov et al.³ identified that increased severity of dyspeptic symptoms is directly related to changes in epithelial integrity assessed by TEER. These findings indicate that duodenal barrier impairment plays an important role in some symptoms of functional dyspepsia. However, in addition to the disruption of the duodenal epithelial barrier, gastric emptying and intestinal motility disorders may also be associated with functional dyspepsia^{19,20}.

Additionally, the present study observed a decrease in TEER after 30 min of acid exposure, at pH 1.5, in duodenal biopsies from dyspeptic and non-dyspeptic patients with COVID-19 and healthy uninfected individuals. Similar acid-induced reduction in TEER was detected at pH 1.3 in mouse duodenum²¹ and at pH 2 in rat duodenum²². Since gastric juice is emptied intermittently into the duodenum from the stomach in physiological situations, thus maintaining a pH of 2.0-5.0 in the proximal region of the duodenum²³, an increase in permeability is observed in rats when exposed to pH 2 for a prolonged period²². However, further studies evaluating duodenal biopsies are needed to better understand the behavior of the human duodenal barrier function in the presence of acid content.

In the context of COVID-19, studies demonstrating changes in the epithelial barrier, as observed in the blood–brain barrier²⁴ and in the endothelium in the chorionic villi²⁵, were developed during the acute phase of the disease. Thus, further studies addressing changes in the epithelial barrier and other factors that lead to dyspeptic symptoms such as gastric emptying and intestinal motility disorders in the post-COVID-19 period are needed, since our results point to a possible recovery of the barrier function after the end of the acute phase of illness.

Regarding the concentration of inflammatory cytokines in the duodenal biopsy samples of post-COVID-19 patients, the present study did not detect changes in patients

with dyspeptic symptoms, without dyspeptic symptoms, and non-infected healthy volunteers. However, as the association between impaired integrity of the duodenal mucosa in functional dyspepsia and low-grade inflammation has been suggested²⁶⁻²⁸, the cytokine analysis of these patients seems to be in line with data that confirm the integrity of the duodenal mucosa analyzed by means of TEER and permeability in biopsies of the studied groups.

Several studies evaluating post-COVID-19 patients have shown an increase in proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, IL1- β , and IL-8 among others in 7-11 months²⁹, 4 months³⁰, in a median of 6 months³¹, and 8 months³² after recovery from acute infection. However, these analyses have been performed using plasma samples from post-COVID-19 patients and not with tissues from target organs of the symptoms referred to in the post-acute sequelae of COVID-19.

Furthermore, plasma cytokine levels evaluated in dyspeptic patients have shown heterogeneous results. While studies report reduced levels of IL-10 and IL-8³³ and elevated levels of IL-6³⁴ in patients with functional dyspepsia, Kindt et al.³⁵ did not observe differences between IL-6 and IL-10 levels in patients and healthy controls.

Since, in the present study, dyspeptic symptoms seem to be not associated with the loss of integrity of the duodenal mucosa or with the dysregulation of inflammatory cytokines, psychological factors or gastrointestinal motility disorders may be involved. Psychological factors such as anxiety and depression play an important role in the functions of the brain-gut axis, leading to changes in gastrointestinal motor, sensory, secretory, and immunological functions³⁶. Anxiety has even been associated with gastric sensitivity and compliance in patients with functional dyspepsia³⁷. Additionally, a growing body of evidence has pointed out that depression and anxiety are among the most common symptoms in the post-COVID-19 syndrome³⁸⁻⁴⁰. Furthermore, it has been

proposed that the neuroinvasive potential of SARS-CoV-2⁴¹ may lead to the invasion of enteric neurons by the virus. In this sense, a neurogenic basis for dysmotility of the gastrointestinal tract related to COVID-19 has been suggested⁴². However, there is little evidence either for the specific involvement of the enteric nervous system in COVID-19 or for the association between functional gastrointestinal disorders and mood and anxiety disorders in the post-COVID-19 syndrome, and further investigation is needed.

Some limitations should be considered in the present study, such as the small number of patients (55), single medical center used to obtain data, and need for additional assessments of motor disorders and mood and anxiety disorders.

Conclusions

In summary, our study results suggested the prevalence of dyspeptic symptoms in post-COVID-19 patients admitted to a tertiary hospital. However, dyspeptic symptoms do not seem to be associated with the loss of integrity of the duodenal epithelial barrier or dysregulation of inflammatory cytokines. Thus, from this point of view, it is important to assess the presence of gastrointestinal motility disorders in the post-COVID-19 period, as well as the association between functional gastrointestinal disorders with mood and anxiety disorders in the post-COVID syndrome.

Acknowledgments

The present work was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel - Brazil (CAPES) - Financing Code 001

References

1. WHO, World Health Organization. “WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard: This Point of View, It Is Important to Assess the Presence of Gastrointestinal Motility Disorders in the Post-COVID-19 Period, as Wboard.” <https://covid19.who.int/> (accessed December 05, 2022).
2. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr;22(4):e102-e107.
3. Ghoshal UC, Rahman MM. Post-infection irritable bowel syndrome in the tropical and subtropical regions: *Vibrio cholerae* is a new cause of this well-known condition. *Indian J Gastroenterol* 2019;38:87-94.
4. Nojkov B, Zhou SY, Dolan RD, et al. Evidence of duodenal epithelial barrier impairment and increased pyroptosis in patients with functional dyspepsia on confocal laser endomicroscopy and "ex vivo" mucosa analysis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1891-1901.
5. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114.e3.
6. Oshima T, Miwa H. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Japan and in the world. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:320-329.

7. Choudhury A, Tariq R, Jena A, et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2022;15:1-18.
8. Giron LB, Dweep H, Yin X, et al. Plasma markers of disrupted gut permeability in severe Covid-19 patients. *Front Immunol* 2021;12:686240. Erratum in: *Front Immunol*. 2021;12:779064.
9. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol* 2020;20:442-447.
10. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 Patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis* 2020;11:668-678.
11. Aziz M, Haghbin H, Lee-Smith W, Goyal H, Nawras A, Adler DG. Gastrointestinal predictors of severe COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020;33:615-630.
12. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: results of the prospective controlled multinational GI-COVID-19 study. *Am J Gastroenterol* 2022;117:147-157.
13. Golla R, Vuyyuru S, Kante B, et al. Long-term gastrointestinal sequelae following COVID-19: a prospective follow-up cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;[S1542-3565\(22\)01004-7](#).
14. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:489-498.
15. Fernández-de-Las-Peñas C, Martín-Guerrero J, Navarro-Pardo E, Torres-Macho J, Canto-Diez MG, Pellicer-Valero O. Gastrointestinal symptoms at the acute COVID-19

phase are risk factors for developing gastrointestinal post-COVID symptoms: A multicenter study. *Intern Emerg Med* 2022;17:583-586.

16. Beeckmans D, Farré R, Riethorst D, et al. Relationship between bile salts, bacterial translocation, and duodenal mucosal integrity in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13788.

17. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014;63:262-271.

18. Ishigami H, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e83-e83.

19. Asano H, Tomita T, Nakamura K, et al. Prevalence of gastric motility disorders in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:392-399.

20. Zhang LM, Zeng LJ, Deng J, et al. Investigation of autophagy and differentiation of myenteric interstitial cells of Cajal in the pathogenesis of gastric motility disorders in rats with functional dyspepsia. *Biotechnol Appl Biochem* 2018;65:533-539.

21. Vanheel H, Vicario M, Beeckmans D, et al. Duodenal acidification induces gastric relaxation and alters epithelial barrier function by a mast cell independent mechanism. *Sci Rep* 2020;10:17448.

22. Nylander O, Kvietyš P, Granger DN. Effects of hydrochloric acid on duodenal and jejunal mucosal permeability in the rat. *Am J Physiol* 1989;257:G653-G660.

23. Ovesen L, Bendtsen F, Tage-Jensen U, Pedersen NT, Gram BR, Rune SJ. Intraluminal pH in the stomach, duodenum, and proximal jejunum in normal subjects and patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 1986;90:958-962.

24. Krasemann S, Haferkamp U, Pfefferle S, et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Rep* 2022;17:307-320.
25. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, et al. Molecular insights into the thrombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe COVID-19. *Cells* 2021;10:364.
26. Vanheel H, Vicario M, Martinez C, et al. Duodenal low-grade inflammation and impaired mucosal integrity in functional dyspepsia patients. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:24-25.
27. Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics. *Front Immunol* 2013;4:280.
28. Chang X, Zhao L, Wang J, Lu X, Zhang S. Sini-san improves duodenal tight junction integrity in a rat model of functional dyspepsia. *BMC Complement Altern Med* 2017;17:432.
29. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, et al. Persistent autoimmune activation and proinflammatory state in post-coronavirus disease 2019 syndrome. *J Infect Dis* 2022;225:2155-2162.
30. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 2022;23:210-216.
31. Ong SWX, Fong S-W, Young BE, et al. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered coronavirus disease 2019 patients. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8:ofab156.

32. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med* 2022;3:100663.
33. Cheung CK, Lan LL, Chan Y, Wu J. Tu1433 alternations of interleukin families and decreased serum monocyte chemo-attractant protein 1 (MCP1) in patients with functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology* 2015;148:S-890.
34. Mortezaei M, Keeling PWN, Quigley EMM, Dinan TG. Elevated interleukin-6 levels in irritable bowel syndrome and non-ulcerative dyspepsia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:AB65.
35. Kindt S, van Oudenhove L, Broekaert D, et al. Immune dysfunction in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:389-398.
36. Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:663-680.
37. Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:663-80.
38. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort. *Brain Sci* 2021;11:760.
39. Naidu SB, Shah AJ, Saigal A, et al. The high mental health burden of "Long COVID" and its association with on-going physical and respiratory symptoms in all adults discharged from hospital. *Eur Respir J* 2021;57:2004364.
40. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416-427.

41. DosSantos MF, Devalle S, Aran V, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: a review. *Front Neuroanat* 2020;14:37.

42. Coles MJ, Masood M, Crowley MM, Hudgi A, Okereke C, Klein J. It ain't over'til it's over: SARS CoV-2 and post-infectious gastrointestinal dysmotility. *Dig Dis Sci* 2022;67:5407-5415

Figure legends

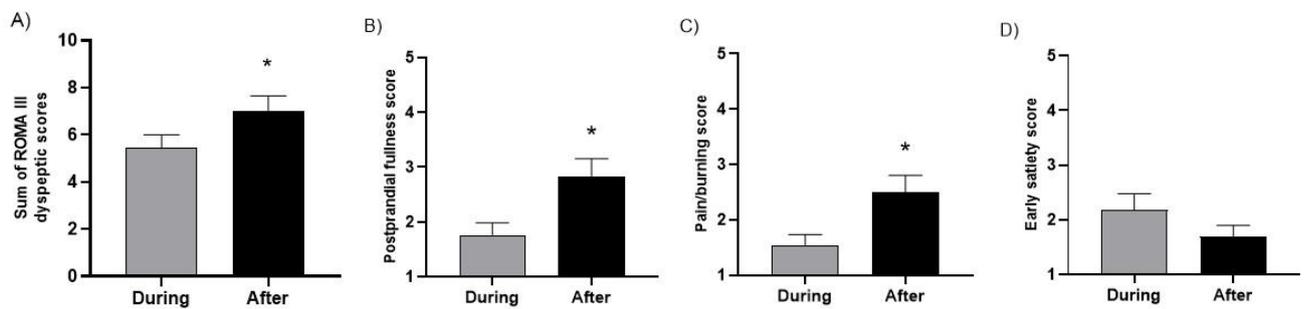


Figure 1. Evolution of intensity and frequency of dyspeptic symptoms during and after coronavirus diseases 2019 (COVID-19). The sum of dyspeptic symptoms scores according to Rome III (A) and symptoms of postprandial fullness (B), early satiety (C), and pain and burning (D) during and after COVID-19. N = 55 per group. The values correspond to mean \pm SEM. Student's t-test, *p < 0.05 vs. during.

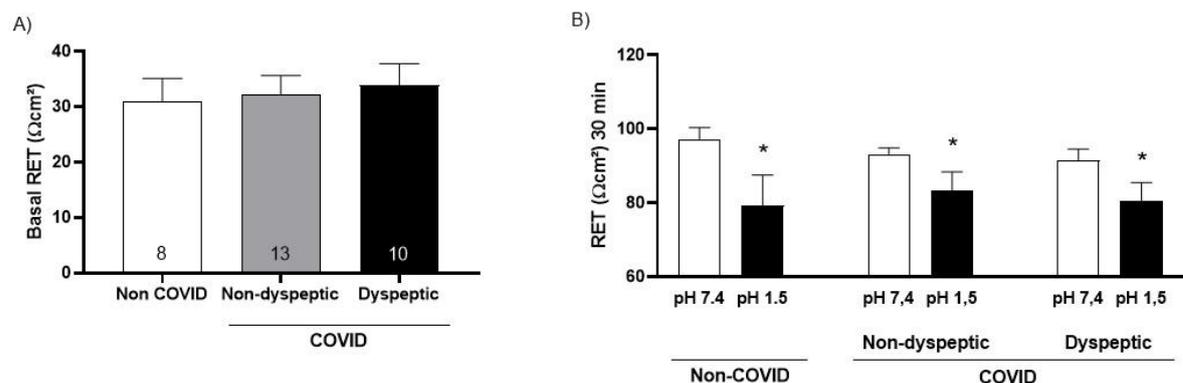


Figure 2. Transepithelial electrical resistance (TEER) of the duodenal mucosa of dyspeptic post-COVID-19 patients. Record of baseline TEER of duodenal tissue from healthy patients, non-dyspeptic COVID-19 patients, and dyspeptic COVID-19 patients (A) and electrical resistance after 30 min of acid exposure at pH 1.5 (B). The number of duodenal biopsies analyzed in each group is indicated in the bars. Results expressed as mean \pm SEM and analyzed by one-way ANOVA or Student's t-test when appropriate; * $p < 0.05$ vs. pH 7.4.

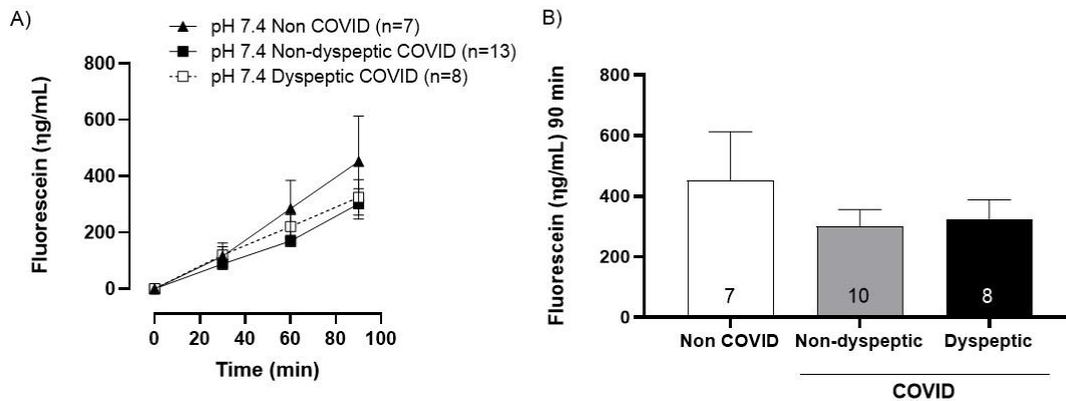


Figure 3. Duodenal permeability to fluorescein in dyspeptic post-COVID-19 patients is preserved. \blacktriangle , healthy patients; \blacksquare , non-dyspeptic COVID-19 patients; \square , dyspeptic COVID-19 patients. The number of duodenal biopsies analyzed in each group is indicated in the parenthesis or in the bars. Results are expressed in (A) temporal curve and (B) isolated at 90 min. Values expressed as mean \pm SEM and analyzed by the ANOVA test.