

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMISOARA
FACULTY OF GENERAL MEDICINE
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASE**

SUSA SEPTIMIU-RADU



DOCTORAL THESIS

**CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT OF
PATIENTS WITH COVID-19 IN THE ACUTE PHASE OF THE
DISEASE AND CORRELATIONS WITH LONG-COVID
SYNDROME**

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. HABIL. OANCEA CRISTIAN

**Timisoara
2024**

ABSTRACT

This paper brings together three distinct yet interconnected studies that investigate the complex consequences of SARS-CoV-2 infection, focusing primarily on pulmonary pathology in the elderly, the effectiveness of cardiopulmonary rehabilitation, and the long-term impact on renal function.

The first study, based on thorough autopsy examinations of individuals over 70 years of age who died from COVID-19, revealed a wide range of morphological changes. The lungs were significantly heavier, exhibiting diffuse alveolar damage and, frequently, thrombotic events. These findings reinforce the multifactorial nature of pulmonary injury in COVID-19 and underscore the importance of considering patient age, comorbidities, and lifestyle factors when interpreting pathological evidence.

Autopsy analyses uncovered phenomena such as pulmonary edema, pneumonia, bronchopneumonia, and even pulmonary infarctions. The observed lesions—including hyaline membranes, proliferation of pneumocytes and fibroblasts, and the presence of multinucleated giant cells—point to a dynamic and evolving inflammatory process that does not conform to a singular pathological pattern. These complexities highlight the urgent need for standardized reporting and comparative studies across different age categories, to better understand how SARS-CoV-2 attacks and affects lung tissue.

On the rehabilitation front, the second study offers valuable insights into recovery trajectories in patients recovering from severe forms of COVID-19. It demonstrates that both low- and high-intensity exercise programs, when applied judiciously, can significantly improve pulmonary function and cardiac performance within three months. This improvement is reflected in parameters such as forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), and other spirometric and hemodynamic indices.

Personalization of rehabilitation is essential, as patients vary significantly in baseline status, comorbidities, and responsiveness to exercise. Not all individuals will benefit equally from the same regimen; therefore, careful monitoring of cardiopulmonary parameters and adjusting rehabilitation intensity is crucial. This adaptability may define the future of post-COVID rehabilitation strategies, steering the field toward more sophisticated, patient-centered approaches.

The positive outcomes observed in these rehabilitation programs extend beyond the mere restoration of lung capacity. They reflect holistic improvements, including enhanced quality of life, greater exercise tolerance, and potentially reduced burden on healthcare systems by decreasing

dependence on supplemental oxygen and other supportive measures. Ensuring early access to rehabilitation interventions could mitigate the risk of chronic cardiopulmonary disabilities following severe COVID-19.

Beyond the cardiopulmonary domain, the third study draws attention to another critical component of post-COVID health: the kidneys. By monitoring renal function tests six months after infection in patients diagnosed with Post-COVID Syndrome, it was found that many individuals exhibited persistent renal impairment, as evidenced by reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR), elevated serum creatinine, and higher blood urea nitrogen (BUN) levels compared to control subjects.

This emerging renal vulnerability raises important questions about the pathophysiological link between SARS-CoV-2 infection and long-term kidney injury. Although patients with preexisting chronic kidney disease were excluded, the presence of Post-COVID Syndrome suggests that even those with initially normal renal function remain at risk. Persistent proteinuria and hematuria further emphasize the importance of vigilant nephrological follow-up.

The association between acute kidney injury during the initial infection and subsequent decline in eGFR underscores the need for early detection and aggressive management of renal complications. Identifying patients at higher risk of renal impairment could inform more targeted therapeutic interventions, such as ensuring proper hydration, controlling blood pressure, and long-term proteinuria monitoring.

While the conclusions of these three studies differ in terms of immediate clinical applicability, their collective message is powerful: COVID-19 leaves a lasting imprint not only on the lungs and the cardiopulmonary system but also on renal function. Recognizing these interconnected vulnerabilities could lead to a more holistic approach to post-COVID care—one that includes pulmonologists, cardiologists, nephrologists, and rehabilitation specialists.

A multidisciplinary approach would allow clinicians and researchers to share knowledge, integrate diagnostic protocols, and develop therapeutic frameworks that simultaneously address multiple organ systems. Such integration may prove vital as the global medical community continues to confront the evolving challenges posed by the COVID-19 pandemic.

Looking ahead, standardized definitions of Post-COVID Syndrome and clear guidelines for assessment and management could streamline clinical practice. Given that many patients continue to experience persistent symptoms months after infection, clear diagnostic criteria and treatment algorithms are needed to improve patient outcomes.

Moreover, the establishment of longitudinal patient registries and databases to track health markers over time could support more comprehensive epidemiological studies. These

registries would enable a better understanding of incidence, prevalence, and prognostic factors, offering valuable insights into best practices and preventive strategies.

Research into biomarkers and the application of machine learning and artificial intelligence may play an increasingly important role in predicting patient trajectories. Predictive models could help identify individuals at high risk of persistent organ dysfunction, guiding early interventions to prevent severe long-term complications.

Telemedicine and digital health solutions also offer promising avenues for remote monitoring and support. As the number of patients grows and healthcare resources remain constrained, virtual follow-up platforms and wearable devices can ensure continuous patient engagement and timely interventions without requiring frequent clinic visits.

Genetic and environmental factors may also influence individual susceptibility to severe or prolonged COVID-19-related injury. Future investigations into host genetics, immune responses, and lifestyle influences may shed light on why some patients recover rapidly while others suffer persistent deficits.

Therapeutic innovation must keep pace with these discoveries. From targeted anti-inflammatory treatments to novel anticoagulant therapies and renal-protective agents, the potential interventions are numerous. Each step toward understanding the long-term impact of COVID-19 should inspire research aimed at refining and personalizing therapy.

Crucially, patient education is key. Empowering individuals with knowledge about the risks and warning signs of long-term organ damage encourages self-care and adherence to monitoring schedules. Informed patients are more likely to participate in recommended rehabilitation programs and preventive strategies.

As new variants of SARS-CoV-2 emerge and vaccination campaigns continue, it becomes imperative to monitor how these factors influence long-term sequelae. The evolving virus, combined with shifting public health measures, may alter the burden of organ damage and the effectiveness of rehabilitation strategies.

In light of these findings, healthcare systems must remain flexible and responsive. Post-COVID assessment and intervention guidelines should be regularly updated to reflect the growing evidence base, ensuring patients receive the most effective and up-to-date care.

Interdisciplinary collaboration and international partnerships can accelerate the pace of discovery. By sharing best practices and harmonizing research protocols, the global medical community can collectively improve outcomes for millions affected by COVID-19.

Understanding the interplay between pulmonary pathology, cardiopulmonary rehabilitation outcomes, and renal function deterioration is only the beginning. Future research efforts should

broaden their scope to include neurocognitive, metabolic, and other systemic consequences, in order to construct a truly comprehensive picture of Post-COVID Syndrome.

In conclusion, these studies portray COVID-19 as a systemic illness with widespread and enduring effects. Patients, healthcare providers, and researchers must work together to forge a path toward more effective prevention, enhanced rehabilitation, and vigilant long-term monitoring of organ health.

The lessons learned may transcend the boundaries of COVID-19, informing strategies for other emerging infectious diseases and strengthening collective resilience against future pandemics. Armed with these insights, the medical community can continue improving patient care and quality of life on a global scale.

**“VICTOR BABES” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
TIMISOARA
FACULTY OF GENERAL MEDICINE
DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASE**

SUSA SEPTIMIU-RADU



DOCTORAL THESIS

**CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT OF
PATIENTS WITH COVID-19 IN THE ACUTE PHASE OF THE
DISEASE AND CORRELATIONS WITH LONG-COVID
SYNDROME**

Scientific Coordinator
PROF. UNIV. DR. HABIL. OANCEA CRISTIAN

**Timisoara
2024**

REZUMAT

Această lucrare reunește trei studii distincte, dar interconectate, care investighează consecințele complexe ale infecției cu SARS-CoV-2, concentrându-se în principal pe patologia pulmonară la persoanele în vârstă, eficacitatea reabilitării cardiopulmonare și impactul pe termen lung asupra funcției renale.

În primul studiu, examinările autoptice amănunțite la indivizi peste 70 de ani, care au decedat din cauza COVID-19, au evidențiat o gamă vastă de modificări morfologice. Plămânii erau semnificativ mai grei, prezentând leziuni alveolare difuze și, adesea, evenimente trombotice. Astfel de constatări consolidează natura multifactorială a leziunilor pulmonare în COVID-19 și subliniază necesitatea de a lua în considerare vârsta pacientului, comorbiditățile și factorii de stil de viață în interpretarea evidențelor patologice.

Analizele autoptice au scos la iveală fenomene precum edem pulmonar, pneumonie, bronhopneumonie și chiar infarcte pulmonare. Leziunile observate, inclusiv membrane hialine, proliferarea pneumocitelor și a fibroblastelor, precum și prezența celulelor gigante multinucleate, indică un proces inflamator dinamic, în continuă evoluție, care nu se încadrează într-un tipar patologic unic. Aceste complexități evidențiază nevoia urgentă de standardizare a raportării și de studii comparative între diferite categorii de vârstă, pentru a înțelege mai bine modul în care SARS-CoV-2 atacă și afectează țesutul pulmonar.

Pe partea de reabilitare, al doilea studiu oferă informații valoroase despre traiectoriile de recuperare la pacienții care se refac după forme severe de COVID-19. El demonstrează că atât programele de exerciții cu intensitate redusă, cât și cele cu intensitate crescută, atunci când sunt aplicate cu discernământ, pot îmbunătăți semnificativ funcția pulmonară și performanța cardiacă în decurs de trei luni. Această îmbunătățire se remarcă în parametri precum capacitatea vitală forțată, VEMS (FEV1) și alți indici spirometrici și hemodinamici.

Personalizarea reabilitării este esențială, deoarece pacienții diferă semnificativ în ceea ce privește starea inițială, comorbiditățile și răspunsul la exerciții. Nu toți indivizii vor beneficia în mod egal de același regim; astfel, monitorizarea atentă a parametrilor cardiopulmonari și ajustarea intensității reabilitării devin cruciale. Această adaptabilitate ar putea defini viitorul strategiilor de reabilitare post-COVID, conducând către abordări mai sofisticate și orientate către pacient.

Rezultatele pozitive obținute în aceste programe de reabilitare se extind dincolo de simpla refacere a capacității pulmonare. Ele reflectă îmbunătățiri holistice, inclusiv o calitate a vieții

sporită, o toleranță mai bună la efort și, potențial, o reducere a poverii asupra sistemelor de sănătate prin scăderea dependenței de oxigen suplimentar și alte măsuri de suport. Asigurarea faptului că pacienții beneficiază de intervenții de reabilitare precoce ar putea atenua riscul de dizabilități cardiopulmonare cronice după formele severe de COVID-19.

Dincolo de sfera cardiopulmonară, al treilea studiu aduce în atenție o altă componentă critică a sănătății post-COVID: rinichii. Prin monitorizarea testelor de funcție renală la șase luni după infecție, la pacienți diagnosticați cu Sindrom Post-COVID, s-a constatat că mulți indivizi au prezentat o afectare renală persistentă, evidențiată de scăderea eGFR, creșterea creatininei serice și niveluri mai ridicate de BUN, comparativ cu persoanele de control.

Această vulnerabilitate renală emergentă ridică întrebări importante despre legătura fiziopatologică dintre infecția cu SARS-CoV-2 și leziunile renale pe termen lung. Deși pacienții fără boală renală cronică preexistentă au fost incluși, prezența Sindromului Post-COVID sugerează că și cei cu funcție renală inițial normală rămân în pericol. Proteinuria și hematuria persistente subliniază și mai mult importanța unui follow-up nefrologic vigilent.

Asocierea dintre injuria renală acută în timpul infecției inițiale și scăderea ulterioară a eGFR evidențiază importanța detectării precoce și a gestionării agresive a complicațiilor renale. Identificarea pacienților cu risc crescut de afectare renală ar putea ghida intervenții terapeutice mai bine direcționate, precum asigurarea hidratării corespunzătoare, controlul tensiunii arteriale și monitorizarea proteinuriei pe termen lung.

Deși concluziile acestor trei studii diferă ca aplicabilitate clinică imediată, mesajul lor colectiv este puternic. COVID-19 lasă o amprentă durabilă nu numai asupra plămânilor și sistemului cardiopulmonar, ci și asupra funcției renale. Recunoașterea acestor vulnerabilități interconectate ar putea conduce la o abordare mai holistică a îngrijirii post-COVID, care să includă pulmonologi, cardiologi, nefrologi și specialiști în reabilitare.

O abordare multidisciplinară ar permite clinicianților și cercetătorilor să împărtășească cunoștințe, să integreze protocoale de diagnostic și să dezvolte cadre terapeutice care abordează simultan multiple sisteme de organe. O astfel de integrare ar putea fi vitală pe măsură ce comunitatea medicală globală continuă să facă față provocărilor evolutive generate de pandemia COVID-19.

Pe viitor, definirea standardizată a Sindromului Post-COVID și a ghidurilor de evaluare și management ar putea eficientiza practica clinică. Având în vedere că mulți pacienți încă prezintă simptome persistente la luni după infecție, sunt necesare criterii de diagnostic clare și algoritmi de tratament pentru a îmbunătăți rezultatele pacienților.

Mai mult, instituirea unor baze de date și registre de pacienți pentru urmărirea markerilor de sănătate pe termen lung poate susține studii epidemiologice mai cuprinzătoare. Aceste registre ar permite o mai bună înțelegere a incidenței, prevalenței și factorilor de prognostic, oferind informații valoroase despre cele mai bune practici și strategii de prevenție.

Cercetările privind biomarkerii și aplicarea învățării automate și a inteligenței artificiale ar putea juca un rol din ce în ce mai important în anticiparea traiectoriei pacienților. Modelele predictive ar putea ajuta la identificarea celor cu risc crescut de disfuncții organice persistente, ghidând intervenții timpurii care să prevină complicații severe pe termen lung.

De asemenea, telemedicina și soluțiile digitale de sănătate oferă căi promițătoare pentru monitorizarea de la distanță și suport. Pe măsură ce numărul pacienților crește, iar resursele sanitare rămân limitate, platformele de urmărire virtuală și dispozitivele portabile pot asigura o implicare continuă a pacientului și intervenții la timp, fără a necesita vizite frecvente la clinică.

Factorii genetici și de mediu pot, de asemenea, influența susceptibilitatea individuală la leziunile severe sau prelungite provocate de COVID-19. Investigațiile viitoare asupra geneticii gazdei, răspunsurilor imune și influențelor stilului de viață ar putea lumina motivele pentru care unii pacienți se recuperează rapid, în timp ce alții suferă deficite persistente.

Inovația terapeutică trebuie să țină pasul cu aceste descoperiri. De la tratamente antiinflamatoare țintite până la terapii anticoagulante noi sau agenți de protecție renală, potențialele intervenții sunt numeroase. Fiecare pas spre înțelegerea impactului pe termen lung al COVID-19 ar trebui să inspire cercetări orientate spre rafinarea și personalizarea terapiei.

În mod esențial, educația pacientului este cheia. Împuternicirea indivizilor cu cunoștințe despre riscurile și semnele de avertizare ale deteriorării organelor pe termen lung îi încurajează să aibă grijă de propria sănătate și să respecte programările de monitorizare. Pacienții informați sunt mai predispuși să participe la programe de reabilitare recomandate și la strategii preventive.

Pe măsură ce noi variante de SARS-CoV-2 apar și campaniile de vaccinare continuă, devine imperativ să se monitorizeze modul în care acești factori influențează sechelele pe termen lung. Virusul în evoluție, combinat cu măsuri de sănătate publică în schimbare, poate modifica povara leziunilor organice și eficacitatea strategiilor de reabilitare.

În lumina acestor descoperiri, sistemele de sănătate trebuie să rămână flexibile și reactive. Ghidurile pentru evaluarea și intervenția post-COVID ar trebui actualizate periodic pentru a reflecta baza de date în creștere, asigurând pacienților cea mai eficientă și actuală îngrijire.

Colaborarea interdisciplinară și parteneriatele internaționale pot accelera ritmul descoperirilor. Împărtășind bune practici și armonizând protocoalele de cercetare, comunitatea

medicală globală poate îmbunătăți colectiv rezultatele pentru milioane de pacienți afectați de COVID-19.

Înțelegerea interacțiunii dintre patologia pulmonară, rezultatele reabilitării cardiopulmonare și deteriorarea funcției renale reprezintă doar începutul. Eforturile viitoare de cercetare ar trebui să-și extindă aria de interes, incluzând sechele neurocognitive, metabolice și alte consecințe organice, pentru a contura o viziune cu adevărat cuprinzătoare asupra Sindromului Post-COVID.

În concluzie, aceste studii prezintă COVID-19 ca pe o boală sistemică, cu un impact amplu și durabil. Pacienții, furnizorii de servicii medicale și cercetătorii trebuie să lucreze împreună pentru a contura o cale către prevenție mai eficientă, reabilitare mai bună și monitorizare atentă a sănătății pe termen lung a organelor.

Lecțiile învățate pot depăși granițele COVID-19, informând strategii pentru alte boli infecțioase emergente și consolidând rezistența colectivă împotriva viitoarelor pandemii. Înarmați cu aceste perspective, comunitatea medicală poate continua să îmbunătățească îngrijirea pacienților și calitatea vieții la nivel global.