

## AGRAVAMENTO DAS DOENÇAS GASTROINTESTINAIS PELA COVID19

<sup>1</sup>Alana Medeiros de Lima

<sup>2</sup>Tharso Alvarenga de Matos Leite

<sup>3</sup>Rosa Maria Machado Ribeiro

Aluno do Curso de Medicina do UniFOA

Aluno do Curso de Medicina do UniFOA

Professora do Curso de Medicina do UniFOA

### RESUMO

A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, revelou-se um desafio global de saúde, não apenas pelos seus efeitos respiratórios, mas também por suas complicações gastrointestinais. Este estudo visa investigar a relação entre a COVID-19 e o agravamento ou surgimento de doenças gastrointestinais. Realizou-se uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando artigos publicados nos últimos três anos nas bases de dados LILACS, MEDLINE/PubMed, SciELO, e diretrizes da OMS. A análise dos 14 artigos selecionados revelou que o SARS-CoV-2 pode causar danos diretos às células da mucosa gastrointestinal, contribuindo para sintomas como diarreia, náusea, vômito e dor abdominal, além de complicações graves como hemorragias e eventos trombóticos. A alta expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no trato gastrointestinal foi associada à maior suscetibilidade à infecção. Além disso, observou-se que pacientes com doenças gastrointestinais pré-existentes ou condições hepáticas, como hepatite B crônica e cirrose, estão em maior risco de resultados adversos. A interação entre COVID-19 e esses fatores, bem como o uso de medicamentos no tratamento da doença, pode agravar lesões hepáticas e exigir monitoramento cuidadoso. Conclui-se que a COVID-19 impacta significativamente o sistema gastrointestinal e hepático, necessitando de mais pesquisas para elucidar mecanismos de infecção e desenvolver tratamentos eficazes. A compreensão aprofundada dessas interações é crucial para melhorar os protocolos de tratamento e mitigar os efeitos da doença nas populações afetadas.

**Palavras-chave:** COVID-19, doenças gastrointestinais, gastroenterologia, SARS-CoV-2, ECA2, complicações hepáticas.

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has proven to be a global health challenge, not only for its respiratory effects, but also for its gastrointestinal complications. This study aims to investigate the relationship between COVID-19 and the worsening or emergence of gastrointestinal diseases. A narrative literature review was conducted, using articles published in the last three years in the LILACS, MEDLINE/PubMed, SciELO databases, and WHO guidelines. The analysis of the 14 selected articles revealed that SARS-CoV-2 can cause direct damage to gastrointestinal mucosal cells, contributing to symptoms such as diarrhea, nausea, vomiting, and abdominal pain, as well as serious complications such as hemorrhages and thrombotic events. High expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the gastrointestinal tract was associated with increased susceptibility to infection. In addition, patients with pre-existing gastrointestinal diseases or liver conditions, such as chronic hepatitis B and cirrhosis, have been observed to be at higher risk of adverse outcomes. The interaction between COVID-19 and these factors, as well as the use of medications in the treatment of the disease, can aggravate liver injury and require careful monitoring. It is concluded that COVID-19 significantly impacts the gastrointestinal and hepatic systems, requiring further research to elucidate infection mechanisms and develop effective treatments. In-depth understanding of these interactions is crucial for improving treatment protocols and mitigating the effects of the disease on affected populations.

**Keywords:** COVID-19, gastrointestinal diseases, gastroenterology, SARS-CoV-2, ACE2, liver complications.

## 1 INTRODUÇÃO

O COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, que se espalhou rapidamente pelo mundo desde sua descoberta em 2019. É uma doença altamente contagiosa, que pode ser transmitida de pessoa para pessoa por meio de gotículas respiratórias ou contato com superfícies contaminadas. Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse, fadiga e dificuldade respiratória, mas também pode afetar o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. A pandemia de COVID-19 teve um grande impacto em todo o mundo, levando a medidas de restrição de movimento, fechamento de empresas e escolas, e um aumento nos casos de

ansiedade e depressão.

Ainda não há uma cura para a COVID-19, mas a vacinação em massa é considerada a melhor maneira de prevenir a disseminação do vírus e controlar a pandemia. É importante seguir as diretrizes de saúde pública e tomar medidas preventivas, como lavar as mãos regularmente, usar máscaras faciais e manter o distanciamento social para ajudar a controlar a propagação da doença (CDC, 2021).

Em alguns casos, mesmo após a cura da COVID19, alguns pacientes manifestaram sintomas de doenças que não tinham anteriormente. Foi reportado aumento de sintomas e casos de Doenças Gastrointestinais pós infecção por COVID19, devido tanto a agravamento de doenças pré-existentes quanto a manifestações de novas doenças. Esses casos podem ocorrer pelas interações medicamentosas das drogas utilizadas no tratamento ou pelo mecanismo de infecção e danos teciduais causados pelo vírus (Hunt et al., 2021).

Estudos foram realizados mostrando que vários órgãos do sistema gastrointestinal podem ser afetados pelo vírus da COVID-19 (Cheung et al., 2020).

Temos como hipótese que a imunodepressão causada pelo vírus é o principal fator de surgimento das doenças gastrointestinais. Partindo do pressuposto do impacto do COVID19 na qualidade de vida da sociedade, o trabalho justifica-se pela necessidade de aprofundar o conhecimento dos danos causados pelo vírus da COVID19 ao sistema gastrointestinal com repercussões à saúde dos indivíduos.

O objetivo geral deste estudo é, uma revisão bibliográfica para analisar a relação perniciosa da COVID19 com as doenças gastrointestinais a fim de compreender os mecanismos etiopatogenicos e a correlação do agravamento das doenças gastrointestinais com a COVID-19.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 A COVID 19**

A Doença do Coronavírus de 2019 (COVID19) se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo classificada como uma pandemia. O vírus causador da doença, o Segundo Coronavírus da Síndrome Respiratória Grave (SARS-COV-2), possui uma estrutura envelopada com uma proteína de pico que se liga a receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), o que facilita sua entrada na membrana celular, onde se replica rapidamente devido à sua molécula de RNA simples (Uzunian,

2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), o tempo de incubação do vírus varia de cinco a quatorze dias para que o indivíduo infectado apresente os primeiros sintomas. Porém, nesse período, a doença já pode ser transmitida pelo contato direto, através de gotículas aéreas e secreções, ou pelo contato indireto, através de superfícies e objetos que tenham sido infectados, o que possibilitou o rápido avanço do vírus por todos os países.

Apesar da COVID19 afetar, principalmente, o trato respiratório, a infecção pelo vírus induz um processo chamado de tempestade de citocinas, que é a produção exacerbada de enzimas pró-inflamatórias como as proteínas inflamatórias de macrófago-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) e fator de crescimento transformante alfa (TGF $\alpha$ ), prejudicando o sistema imune e podendo afetar os tecidos de diversos órgãos (Xavier *et al.*, 2020).

Estudos mostram que os sintomas gastrointestinais podem estar presentes em até 20-30% dos pacientes com COVID-19. Esses sintomas incluem náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, anorexia e até mesmo pancreatite aguda. Vários órgãos do sistema gastrointestinal podem ser afetados pelo vírus da COVID-19. Cheung *et al.*, (2020), descrevem a presença do vírus em amostras de fezes de pacientes infectados, sugerindo que o trato gastrointestinal pode ser um possível local de replicação viral.

## 2.2 MECANISMOS DE DANO TECIDUAL

A tempestade de citocinas é uma resposta inflamatória com risco de vida que se caracteriza por hiperativação do sistema imunológico e que pode ser causada por várias terapias, condições autoimunes ou patógenos, como a síndrome respiratória coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que causa a doença do coronavírus COVID-19. (Kareva *et al.*, 2022).

A patogênese da tempestade de citocinas é complexa. A doença progride rapidamente e a mortalidade é alta. Certas evidências mostram que, durante a epidemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), a grave deterioração de alguns pacientes está intimamente relacionada à tempestade de citocinas em seus corpos (Qing *et al.*, 2020).

O aparelho digestório pode estar envolvido devido a uma resposta imune inflamatória ou a uma lesão viral direta e isso pode levar a má absorção, podendo

ocorrer também um desequilíbrio nas secreções intestinais e na integridade da mucosa intestinal, além do estímulo do sistema nervoso entérico. Portanto, o cuidado humanitário e sintomático seria o pilar da terapia. Porém, uma pequena parcela terá a necessidade de tratamento endoscópico ou cirúrgico para o sangramento agudo do abdômen e gastrointestinal (Kariyawasam *et al.*, 2021).

Após a reação inata antiviral precoce na mucosa, surge uma resposta imune adaptativa eficaz e vigorosa. Para a eliminação do vírus, as células T citotóxicas CD8+ e células T-helper CD4+ , além das células plasmáticas, surgem simultaneamente com a resposta imune inata já em curso e isso é fundamental para a eliminação do vírus. Apesar disso, diversos fatores podem modificar o controle do ciclo de replicação viral e a resposta imune. Os fatores extrínsecos como a temperatura, a poluição ambiental, o tabagismo e fatores intrínsecos como a genética e a idade podem afetar de forma negativa a resposta efetiva SARS-CoV-2. Além disso, defeitos na resposta imune ao vírus, como níveis reduzidos de MBL e anticorpos naturais, autoanticorpos anti-IFN e células CD8+ citotóxicas prejudicadas podem levar a infecções graves devido à falta de controle efetivo da replicação viral e da propagação da propagação das vias aéreas superiores para as mais baixas (Velikova *et al.*, 2021).

Isocronicamente, há um grande recrutamento de macrófagos, neutrófilos e liberação de citocinas pro-inflamatórias, além de outros tipos de células, que contribuem para a conhecida tempestade de citocinas e para inflamação sistêmica descontrolada (Velikova *et al.*, 2021).

### 2.3 CORONAVÍRUS E DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Coronavírus são vírus de RNA positivo membros das famílias Coronaviridae. Os Alphacoronavírus, Betacoronavírus, Gammacoronavírus e Deltacoronavírus são os gêneros conhecidos, onde o SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae e ao gênero Betacoronavírus (Lu *et al.*, 2020).

Apesar da COVID-19 ser, principalmente, uma doença respiratória, 39% a 61% dos pacientes infectados apresentam sintomas no trato gastrointestinal. Em certos casos, os pacientes podem ter apenas sintomas gastrointestinais, sem qualquer problema respiratório. O comprometimento do fígado é comum, com um aumento das enzimas hepáticas observado em 30% das pessoas com confirmação de infecção por COVID-19, o que pode indicar a gravidade do caso e prever a mortalidade. Estudos

também associam a presença de sintomas gastrointestinais a formas mais graves da COVID-19 e a um prognóstico menos favorável (Ogasswara *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, pesquisas identificaram o RNA do SARS-CoV-2 em amostras de fezes de doentes infectados, e a enzima conversora de angiotensina 2, que serve como receptor viral, estava bastante presente nas células do trato gastrointestinal. Isso sugere que o vírus pode ativamente se reproduzir e infectar o sistema digestivo. Isso tem implicações cruciais para o tratamento da doença, sua disseminação e medidas de controle de infecção (Wong *et al.*, 2020).

Sendo assim, existe uma relação direta entre altos níveis de expressão de ECA2 no trato gastrointestinal e sua maior suscetibilidade deste à infecção direta por SARS-CoV-2. Portanto, é importante considerar as manifestações da infecção gastrointestinal para diagnóstico e tratamento precoces tentando evitar complicações mais graves e morte (Ribeiro-Junior *et al.*, 2023).

SARS-CoV-2 RNA foi encontrado em biópsias do esôfago, estômago, duodeno e reto. O envolvimento do trato GI durante o COVID-19 pode dever-se à lesão viral direta e/ou a uma resposta imune inflamatória que pode levar à má absorção, ao desequilíbrio nas secreções intestinais e à ativação do sistema nervoso entérico (Kaiyasah *et al.*, 2022). A entrada do SARS-CoV-2 em células hospedeiras pode desencadear uma resposta inflamatória. Isso leva ao recrutamento de células auxiliares T, uma tempestade de citocinas e danos nos órgãos. Indivíduos com diabetes são mais suscetíveis aos efeitos da tempestade citocina do COVID-19. A diarreia induzida pelo vírus pode ser devido a uma alteração da permeabilidade intestinal que leva à má absorção de enterócitos. Cotonetes anais têm sido relatados como persistentemente RT-PCR positivo para SARS-CoV-2, mesmo depois de cotonetes de garganta se tornarem negativos (Kariyawasam *et al.*, 2021).

O COVID-19 tem um tropismo pelo trato gastrointestinal. A marca registrada de todas as respostas imunológicas é o recrutamento de várias células imunes, como neutrófilos, células dendríticas, macrófagos e células T na mucosa intestinal. No entanto, a resposta inflamatória mucosa poderia alterar o espaço intercelular entre enterócitos, levando a um aumento da permeabilidade intestinal que permite a entrada de vários antígenos e toxinas bacterianas na corrente sanguínea, complicando ainda mais o estado da doença coronavírus 2019 (Velikova *et al.*, 2021).

As manifestações gastrointestinais da COVID-19 são diversas. A diarreia

destaca-se como um sintoma comum, sendo observada em até 20% dos pacientes como um sintoma inicial. Além disso, embora menos frequentes que a diarreia, náuseas e vômitos também podem ocorrer. A dor abdominal, variando de leve a intensa, é relatada por alguns pacientes. A perda de apetite é outra ocorrência comum, podendo resultar em perda de peso. Em casos mais raros, a COVID-19 pode desencadear sangramento no trato gastrointestinal, representando um risco potencialmente fatal (Gu et al., 2020; Xiao et al., 2020; Zhang, et al., 2020).

Cumprir observar que após o avanço da doença, esses sintomas podem se agravar e acabar causando a piora de quadros pré-existentes, ou mesmo o desenvolvimento de doenças no sistema gastrointestinal. No entanto, as consequências a longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal ainda não são totalmente compreendidas (Lee *et al.*, 2007; Ianiro *et al.*, 2020).

Em o estudo observacional: “Manifestações gastrointestinais da COVID-19: resultados de um centro europeu” o objetivo foi caracterizar as manifestações gastrointestinais em pacientes com COVID-19 e sua evolução da doença. Nessa pesquisa foram incluídos 201 pacientes internados em um centro hospitalar europeu, sendo que 29,9% apresentaram sintomas digestivos durante a evolução da doença, e 16,9% tiveram os sintomas como parte da apresentação da doença. O sintoma mais frequente foi a diarreia em 17,9% dos pacientes. Pacientes com sintomas gastrointestinais apresentaram doença menos grave e níveis mais elevados de hemoglobina e menores níveis de proteína C-reativa e potássio. Conclui-se que uma parcela significativa dos pacientes com COVID-19 apresenta sintomas digestivos, o que deve ser levado em conta para um diagnóstico precoce e medidas de controle de infecção. Este subgrupo de pacientes parece ter uma evolução menos grave da doença (Leal *et al.*, 2021).

Além de causar diversos sintomas, vários órgãos do sistema gastrointestinal podem ser afetados pela COVID-19 como o esôfago, estômago, intestino delgado e cólon (GU *et al.*, 2020). Alguns pacientes infectados com COVID-19 têm relatado sintomas de dor ou desconforto ao engolir, o que indica uma possível influência do vírus no esôfago. Além disso, estudos identificaram a presença do vírus em amostras de tecido gástrico e nas fezes, sugerindo um potencial impacto no funcionamento do estômago. A detecção do vírus em amostras fecais também aponta para a possibilidade de replicação viral no intestino delgado e no cólon. É relevante notar que

certos pacientes com COVID-19 têm manifestado sintomas gastrointestinais, como diarreia, o que corrobora essa hipótese (Cheung et al., 2020; Mao et al., 2020; Gu et al., 2020).

Estudos têm mostrado que o vírus pode causar inflamação no intestino, o que pode levar a complicações graves em pacientes com doenças gastrointestinais preexistentes. É importante lembrar que, embora o sistema gastrointestinal possa ser afetado pelo vírus da COVID-19, os sintomas gastrointestinais não são tão comuns quanto os sintomas respiratórios da doença (Lee *et al.*, 2020).

Os pacientes com doenças gastrointestinais pré-existent, como doença inflamatória intestinal (DII), doença de Crohn e a colite ulcerativa, podem estar em maior risco de complicações graves da COVID-19. Isso ocorre porque as doenças gastrointestinais podem comprometer a função imunológica e aumentar a inflamação crônica, o que pode levar a um maior risco de complicações respiratórias associadas à COVID-19 (Mao *et al.*, 2020).

Na revista médica *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, em "COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye", estudos têm mostrado que o vírus pode causar inflamação no intestino, o que pode levar a complicações graves em pacientes com doenças gastrointestinais preexistentes como citado anteriormente, mas também complementa dizendo que doenças como: doença inflamatória intestinal (DII), doença celíaca, cirrose hepática e pancreatite crônica, podem ser mais suscetíveis a complicações gastrointestinais relacionadas à COVID-19, incluindo inflamação do intestino, diarreia grave e desequilíbrios eletrolíticos (Siew, 2020).

As terapias farmacológicas usadas para o tratamento do COVID-19, como fosfato de cloroquina, lopinavir, ritonavir e remdesivir, contribuem para alterações da microbiota intestinal, podendo causar o desenvolvimento de doenças relacionadas à disbiose intestinal mesmo após a melhora da infecção pelo COVID-19 (Velikova et al., 2021).

### **3 METODOLOGIA**

Esse trabalho é uma pesquisa de revisão bibliográfica narrativa, em que foi realizada a busca eletrônica de artigos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos três anos, utilizando as palavras-chaves "COVID-19" e "DOENÇA GASTROINTESTINAL" ou "GASTROENTEROLOGIA", e artigos relacionados ao

“LONG COVID” com foco em doenças gastrointestinais.

As fontes utilizadas foram os bancos de dados da LILACS, MEDLINE/PubMed, SciELO e posicionamentos da OMS. Foi feita uma análise quantitativa da situação do agravamento e/ou surgimento de doenças gastrointestinais em indivíduos que foram infectados pela COVID-19, com a finalidade de elucidar os fatores fisiopatológicos dessa relação.

As análises foram realizadas em artigos de ensaio clínico e estudos coorte. Foram excluídos artigos que abordam temas como farmacoterapêuticos, intervenções endoscópicas e emergências gastrointestinais. Por se tratar de um artigo de revisão, não houve necessidade de apreciação pelo comitê de ética.

A busca resultou em um total de 110 artigos sobre o agravamento das doenças gastrointestinais pela COVID-19 e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 14 artigos para embasamento teórico e conclusão dos resultados.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados do presente estudo fornecem uma visão preliminar das descobertas e dados obtidos até o momento sobre a COVID-19 e o sistema gastrointestinal. Esses resultados representam uma análise inicial e servem como uma base para a compreensão mais aprofundada do tópico em questão. Neste contexto, examinamos de forma sucinta as descobertas que estão contribuindo para o nosso entendimento sobre o assunto. É importante destacar que esses resultados são parte de um processo contínuo de pesquisa e podem evoluir à medida que mais informações são coletadas e analisadas. Sendo assim, a análise dos resultados de diferentes estudos relacionados à COVID-19 e as doenças gastrointestinais, revelam importantes informações sobre a complexidade da doença e suas afecções no trato gastrointestinal.

Entre os artigos selecionados foi observado na totalidade dos estudos que: o SARS-CoV-2 desempenha um papel direto no danos às células da mucosa gastrointestinal, causando hemorragia, fenômenos trombóticos e isquêmicos. Ademais, outros artigos relataram que casos de perfuração intestinal e pancreatite estão associados à COVID-19. Foi correlacionado também que a alta presença da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no trato gastrointestinal aumenta a

suscetibilidade à infecção pelo vírus, também foi visto que o genoma do 2019-nCoV é altamente semelhante, com mais de 99.98% de identidade entre as sequências obtidas dos pacientes. Esse vírus é geneticamente distinto do SARS-CoV e MERS-CoV, mas está intimamente relacionado a coronavírus derivados de morcegos. Além dos aspectos genéticos, os estudos demonstram que os sintomas gastrointestinais não são incomuns em pacientes com COVID-19, afetando até 15% dos casos, com náuseas, vômitos, diarreia e perda de apetite sendo sintomas frequentes. Os pacientes graves têm taxas mais altas de dor abdominal e disfunção hepática. A presença desses sintomas pode atrasar o diagnóstico e indicar um curso de doença mais grave.

Outrossim, outros artigos exploraram a questão de que a lesão hepática em pacientes com COVID-19 pode ser causada diretamente pela infecção do vírus no fígado, e a análise patológica demonstra a presença do vírus no tecido hepático. Além disso, a influência de fatores como hepatotoxicidade medicamentosa e inflamação imunomediada pode agravar a lesão hepática, especialmente em pacientes gravemente doentes. Por conseguinte, a interação entre a COVID-19 e condições hepáticas pré-existentes, como hepatite B crônica e cirrose, precisa de investigação adicional. Pacientes com doenças gastrointestinais pré-existentes ou condições hepáticas correm maior risco de resultados adversos. Assim, o uso de medicamentos em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles sob ventilação mecânica, requer atenção devido ao risco de interações medicamentosas.

Portanto a COVID-19 pode causar danos gastrointestinais e hepáticos. Em relação ao vírus afetar diretamente o sistema gastrointestinal, com uma possível ligação ao receptor ECA2, nos sugere uma rota adicional de infecção, em que surpreendentemente, cerca de metade dos pacientes mantém o vírus nas fezes, mesmo após a recuperação. No entanto, há outros fatores envolvidos, como resposta inflamatória sistêmica e medicamentos usados no tratamento. Logo, monitorar enzimas hepáticas pode prever o prognóstico, mas mais estudos são necessários para entender as complicações hepáticas e melhorar os protocolos de tratamento.

Esses resultados destacam a necessidade de uma compreensão mais profunda das implicações da COVID-19 no sistema digestivo e no fígado, bem como a importância de identificar tratamentos eficazes com uma relação risco-benefício favorável.

**Tabela 1.** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação e principais conclusões

AUTOR/ANO	TÍTULO	LOCAL DE PUBLICAÇÃO/ IDIOMA	CONTEÚDO
Ribeiro-Junior, et al., (2021)	Gastrointestinal complications of coronavirus disease (covid-19)	J BRAS PATOL MED LAB. Português	O artigo discute como o vírus SARS-CoV-2 pode infectar células do sistema gastrointestinal devido à presença do receptor ECA 2. Explora as complicações gastrointestinais da COVID-19, como hemorragias, trombose, isquemia, perfuração intestinal e pancreatite.
Lu, et al., (2021)	Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding	National Library of Medicine. Inglês	Investigou-se o novo coronavírus de 2019, que causou a COVID-19. Os pesquisadores descobriram que o vírus é geneticamente distinto do SARS-CoV, mas compartilha semelhanças com coronavírus de morcegos.
CDC (2022)	Centros de controle e prevenção de doenças. Covid-19 e sua saúde	Centers for disease control and prevention. Inglês	Foi observada a presença de sintomas gastrointestinais e a detecção do RNA viral nas fezes de pacientes com COVID-19. Constatou-se que uma parcela dos pacientes apresentava sintomas gastrointestinais e que o vírus foi detectado nas fezes.
Hunt, et al., (2020)	Covid-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist	Karger. Inglês	Ressalta-se que a COVID-19, pode afetar gravemente diversos órgãos, incluindo o sistema digestivo. Abordando os danos causados pelo vírus, riscos para pacientes com doenças gastrointestinais preexistentes.
Kareva, et al., (2022)	Mathematical model of a cytokine storm	BIORXIV. Inglês	Explora-se as "tempestades de citocinas," respostas inflamatórias excessivas do sistema imunológico, incluindo aquelas provocadas pelo vírus SARS-CoV-2 na COVID-19.
Siew et al., (2020)	Covid-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye	GUT BMJ. Inglês	É abordada a presença de sintomas gastrointestinais na COVID-19, destacando que, embora inicialmente tenham sido relatados em uma baixa porcentagem de pacientes, estudos posteriores indicam que esses sintomas são mais comuns do que se pensava. Além disso, o vírus SARS-CoV-2 pode ser detectado nas fezes e a transmissão fecal-oral é uma preocupação.
Kariyawas, et al., (2021)	Gastrointestinal manifestations in covid-19. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene.	OXFORD ACADEMIC. Inglês	Este artigo aborda os sintomas gastrointestinais da COVID-19, incluindo diarreia e dor abdominal. Embora a infecção seja principalmente respiratória, o vírus pode afetar o trato gastrointestinal. Os sintomas variam de leves a graves. O vírus foi encontrado no trato digestivo.
Kaiyasa h, et al., (2022).	Manifestações hepáticas e gastrointestinais em pacientes com covid-19 e sua relação com a gravidade da doença.	National Library of Medicine PubMed. Inglês.	Foi analisado pacientes com COVID-19 e descobriu que 22.8% dos pacientes apresentavam sintomas gastrointestinais, como diarreia, vômitos e dor abdominal. A maioria eram homens de meia-idade.
Leal, et al., (2021)	Manifestações gastrointestinais da covid-19: resultados de um centro europeu	National Library of Medicine PubMed. Inglês.	O estudo analisou pacientes com COVID-19 e descobriu que quase 30% deles apresentaram sintomas gastrointestinais, como diarreia. Esses pacientes geralmente tiveram uma doença menos grave, eram mais jovens e tinham níveis sanguíneos diferentes em comparação com

			aqueles sem sintomas gastrointestinais.
Mao, <i>et al.</i> , (2020)	Manifestations and prognoses of gastrointestinal and hepatic involvement in patients with covid-19.	The lancet gastroenterology and hepatology/ Inglês	Em suma, destaca a importância de reconhecer e monitorar sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19, pois eles estão relacionados à gravidade da doença.
OMS (2021)	Manejo clínico da covid-19. Orientação dinâmica	Pan American Health Organization/ Português	Este artigo faz referência ao manejo clínico da COVID-19, descrevendo o manejo clínico multidisciplinar e coordenado de acordo com a qual o paciente entra depois de ter sido triado como sendo um caso suspeito de COVID-19, e segue a continuidade de seu tratamento até alta do manejo clínico.
Uzunian (2020)	Coronavírus sars-cov-2 e covid-19.	J BRAS PATOL MED LAB/ inglês	Em resumo, o artigo aborda a biologia do vírus, possíveis tratamentos, e medidas preventivas para a COVID-19.
Velikova, <i>et al.</i> , (2021)	Gastrointestinal intestinal immunity gastro and covid-19.	World Journal of gastroenterology/ ingles	Explora-se como o sistema imunológico nas mucosas das vias aéreas superiores e do trato gastrointestinal desempenha um papel crítico na resposta ao SARS-CoV-2 e como fatores como as coletinas e os grupos sanguíneos podem influenciar a susceptibilidade à doença.
Xavier, <i>et al.</i> , (2022)	Covid-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus	J BRAS PATOL MED LAB. V./ Português	O artigo aborda a COVID-19, destacando que a doença é mais grave em idosos e indivíduos com condições médicas pré-existentes. Descreve a resposta inflamatória do corpo e exames laboratoriais usados para prever complicações. Explica os métodos de diagnóstico e a interpretação dos resultados.

## 5 CONCLUSÃO

Com base na análise dos estudos realizados até o momento, fica evidente que a COVID-19 não se limita apenas aos sintomas respiratórios, mas também exerce um impacto significativo no sistema gastrointestinal e hepático. Os estudos revisados revelam uma relação direta entre a presença do vírus SARS-CoV-2 e o surgimento de sintomas gastrointestinais, como diarreia, náusea, vômito e dor abdominal, afetando até 20-30% dos pacientes infectados. Além disso, foi observado que o vírus pode causar danos diretos às células da mucosa gastrointestinal, levando a complicações como hemorragia, fenômenos trombóticos e isquêmicos. A alta presença da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) no trato gastrointestinal aumenta a suscetibilidade à infecção pelo vírus, destacando a importância da compreensão dos mecanismos de infecção.

A interação entre a COVID-19 e condições pré-existentes, como doenças gastrointestinais e hepáticas, representa um fator de risco para complicações graves. O uso de medicamentos no tratamento da COVID-19 também requer atenção devido ao risco de interações medicamentosas e danos hepáticos.

Embora os resultados forneçam insights valiosos, há uma necessidade contínua de pesquisa para compreender melhor as implicações da COVID-19 no sistema digestivo e no fígado, bem como para desenvolver tratamentos eficazes com uma relação risco-benefício favorável. Essa compreensão mais profunda é essencial para melhorar os protocolos de tratamento e mitigar o impacto da doença nas populações afetadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Novel Coronavirus**. 2019. Disponível em: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fyour-health%2Findex.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fyour-health%2Findex.html).

CHEUNG, Ka Shing et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 81-95, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251668/>. Acesso em 29 de março de 2023.

CHEUNG, Szeya et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. **The American journal of case reports**, v. 21, p. e925753-1, 2020. DOI: 10.12659/AJCR.925753. Acesso em: 10 de Setembro de 2023.

EL MOHEB, Mohamad et al. Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. **Jama**, v. 324, n. 18, p. 1899-1901, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.19400. Acesso em: 10 de Setembro de 2023.

GU, J., CHEN, L. & WU, J. COVID-19 e o Trato Gastrointestinal: Mais do que Aparenta. **Lancet Gastroenterologia e Hepatologia**, Maio; 5(5), p. 434-435, 2020. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

HUNT, Richard H. et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist. **Digestive Diseases**, v. 39, n. 2, p. 119-139, 2021.

KAIYASAH, H., FARDAN, H., BASHIR, O., HUSSEIN, M., ALSUBBAH, H. & DABAL, L. Hepatic and gastrointestinal manifestations in patients with COVID-19 and relationship with disease severity: a single-center experience. **PubMed**, 2022 Jun;3, p. 143-149. DOI: 10.1016/j.ijregi.2022.03.025. Acesso em 2 de outubro de 2023.

KAREVA, I., BEREZOVSKAYA, F. & KAREV, G. Mathematical model of a cytokine storm. **Biorxiv**, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.02.15.480585>. Acesso em 22 de outubro de 2022.

KARIYAWASAM, J. C., JAYARAJAH, U., RIZA, R, ABEYSURIYA, V. & SENEVIRATNE, S. L. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Dez,115 (12), p.1362-1388. DOI: 10.1093/trstmh/trab042. Acesso em 29 de setembro de 2022.

LEAL, T.; COSTA, E.; ARROJA, B.; GONÇALVES, R. & ALVES, J. Manifestações gastrointestinais da COVID-19: resultados de um centro europeu. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33787540/>. Acesso em 22 de outubro de 2022.

LU, Roujian et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.

MAO, R., QIU, Y., HE, J. S., TAN, J. Y., LI, X. H., LIANG, J., SHEN, J., ZHU, L. R., CHEN, Y., IACUCCI, M., NG, S. C., GHOSH, S. & CHEN, M. H. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, Mai; 5 (7) p. 667-678. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6). Acesso em 29 de setembro de 2022.

MARTIN, T. A., WAN, D. W., HAJIFATHALIAN, K., TEWANI, S., SHAH, S. L., MEHTA, A., KAPLAN, A., GHOSH, G., CHOI, A. J., KRISKO, T. I., FORTUNE, B. E., CRAWFORD, C. V. & SHARAIHA, R. Z. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. **PubMed**, 2020, 115(10), p. 1609-1616. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000805. Acesso em: 10 de Setembro de 2023.

MEINI, S., ZINI, C., PASSALEVA, M. T., FRULLINI, A., FUSCO, F., CARPI, R. & PIANI, F. Pneumatosis intestinalis in COVID-19. **PubMed**, 2020; 7(1). DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000434. Acesso em: 10 de Setembro de 2023.

OGASSAWARA, M. Y., LEITE, N. A. A., GONÇALVES, D. Z., SANTOS, A. S. F., SILVA, V. A. D. C., FERNANDES, T. P., WAGNER, G. K. O. P. C., KINSLER, J. N. P., PAHIM, I. A. & MUNHOZ, E. K. Sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19: relação com a gravidade e complicações da doença. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, 2021, 27. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7817>. Acesso em 10 de setembro de 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Manejo clínico da COVID-19**. Orientação Dinâmica, 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53296>. Acesso em 29 de setembro de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Pandemia da doença do coronavírus (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease/novel-coronavirus-2019>. Acesso em 31 de março de 2023.

RIBEIRO-JUNIOR, M. A. F., AUGUSTO, S. de S., ELIAS, Y. G. B., COSTA, C. T. K., & NÉDER, P. R. Complicações gastrointestinais causadas pelo coronavírus (COVID-19). **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 34, n. 3, e1620, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1620>.

SAEED, U., SELLEVOLL, H. B., YOUNG, V. S., SANDBAEK, G., GLOMSAKER, T., MALA, T. Covid-19 may present with acute abdominal pain. **PubMed**, 2020; 107(7), p. e186-e187. DOI: 10.1002/bjs.11674. Acesso em: 10 de Setembro de 2023.

SCARPIGNATO, C. & WEBB, G. J. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. **Karger**, 2021, 39(2), p. 119-139. Disponível em: <https://karger.com/ddi/article-abstract/39/2/119/95128/COVID-19-and-Gastrointestinal-Disease-Implications?redirectedFrom=fulltext>

SIEW, C. N. G. & TILG, H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. **PubMed**, Jun; 69(6), p. 973-974, DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321195.

SOUZA, A. S. R., AMORIM, M. M. R., MELO, A. S. de O., DELGADO, A. M., FLORÊNCIO, A. C. M. C. da C., OLIVEIRA, T. V. de, LIRA, L. C. S., SALES, L. M. dos S., SOUZA, G. A., MELO, B. C. P. de, MORAIS, Í. & KATZ, L. General aspects of the COVID-19 pandemic. **Revista Brasileira De Saúde Materno Infantil**, 2021, 21, p. 29-45. DOI: 10.1590/1806-9304202100S100003.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e COVID-19. **J Bras Patol Med Lab**, 56(1), p. 1-4, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/Hj6QN7mmmKC4Q9SNNt7xRh/?lang=pt>. Acesso em 29 de setembro de 2022.

VELIKOVA, T., SNEGAROVA, V., KUKOV, A., BATSELOVA, H, MIHOVA, A. & NAKOV, R. Gastrointestinal mucosal immunity and COVID-19. **World J Gastroenterol**, 2021; 27(30), p. 5047-5059. DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.5047 Acesso em 29 de setembro de 2022.

WONG, S. H., LUI, R. N. S. & SUNG, J. J. Y. Covid-19 and the digestive system. **PubMed**, 2020, 35(5), p. 744-748. DOI: 10.1111/jgh.15047. Acesso em: 10 de Setembro de 2023.

XAVIER, A. R., SILVA, J. S. & ALMEIDA, J. P. C. L. v; CONCEIÇÃO, J. F. F.; LACERDA, G. S.; KANAAN, S. COVID-19: Manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J Bras Patol Med Lab**, 2020. 56, p. 1-9. Disponível em: <http://repositorio.ufla.br/jspui/handle/1/41778>. Acesso em 29 de setembro de 2022.

YE, Q., WANG, B. & MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **J. Infect**, 2020 Jun; 80(6), p. 607-613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.