

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Beatriz Martins de Jesus

Igor Teixeira Veiga

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS NA COVID-19:
REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

Beatriz Martins de Jesus

Igor Teixeira Veiga

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS NA SÍNDROME
DA COVID-19:**

REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

**Orientadora: Luciana Oliveira de Rezende
Melo**

Ass.: _____

Duque de Caxias

2021

Ficha Catalográfica

(enviado pela Biblioteca)

Se não conseguir incluir aqui, pode enviar em separado por e-mail.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Beatriz Martins de Jesus

Igor Teixeira Veiga

**SINTOMAS GASTROINTESTINAIS DA COVID-19:
REVISÃO NARRATIVA DE LITERATURA**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

AGRADECIMENTOS

Não teria como iniciar de forma diferente senão agradecendo minha família. Meus pais, Andrea e Rodrigo, meus irmãos, Gabriel, Iago e Manuela, minhas avós, Ana Maria e Leda, meu avô, Sergio e meus tios, Carla e Ricardo. Hoje estou aqui, prestes a conseguir meu diploma, como fruto da enorme dedicação de cada um deles e dos esforços sem tamanho para que todas as oportunidades me fossem dadas. Deixo um agradecimento especial à minha avó, Ana Maria Martins Lomba, que, mais do que nunca, me mostrou que é um exemplo de força, coragem e resiliência. Às minhas amigas de infância, agradeço por se fazerem presentes até hoje, funcionando como rede de apoio nos momentos mais difíceis. Aos meus amigos de faculdade, agradeço por dividirem esses seis anos comigo, compartilhando tanto as alegrias quanto as angústias da caminhada. Ao meu namorado, Alexander, agradeço o companheirismo e pelo apoio incondicional enquanto estamos juntos. Agradeço também àquelas que me acolheram nos primeiros passos na prática da Medicina, Laura Oliveira e Natália Dabés, por todos os ensinamentos e paciência. Agradeço a todos que cruzaram meu caminho e contribuíram para que eu pudesse realizar esse sonho.

Beatriz Martins de Jesus

Agradeço primeiramente aos meus pais, Luciano e Cristina, e ao meu irmão, Hugo, pela força, confiança e por não terem medido esforços para que eu pudesse enfrentar as dificuldades da caminhada. À minha namorada, Suzana, que chegou há pouco tempo, mas vem me mostrando um outro lado da Medicina e uma nova forma de enxergar a carreira. Aos meus amigos que foram comigo durante esse processo acadêmico, principalmente aos meus irmãos de 201, obrigada por tudo. Agradeço também ao meu amigo e exemplo, Daniel Shirral, por me estender a mão com paciência e sabedoria. Por fim, a todos que de alguma forma fizeram parte dessa caminhada para realização de sonho.

Igor Teixeira Veiga

"O médico que apenas sabe medicina, nem medicina sabe."

Abel Salazar

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é a doença causada pelo vírus SARS-Cov-2 que gerou a grande pandemia de início em 11 de março de 2020. Embora os pacientes mais comumente apresentem sintomas respiratórios, alguns pacientes apresentam manifestações gastrointestinais como diarreia, vômitos e dor abdominal. Há relatos também desses sintomas como exclusivos, sem sinais de acometimento respiratório. **Objetivos:** Realizar uma revisão das manifestações gastrointestinais na COVID-19, identificando sua importância no contexto da síndrome. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com pesquisa de artigos dos dois últimos anos através de biblioteca virtual, selecionando os considerados de maior relevância ao estudo. **Conclusão:** As principais manifestações gastrointestinais na COVID-19 incluem diarreia, anorexia, náuseas, vômitos e dor abdominal. A avaliação desses sintomas possui importância pois os indivíduos infectados que os apresentem exclusivamente não favorecem suspeita clínica da doença, não sendo testados e dando continuidade a cadeia de transmissão, o que apresenta impacto na transmissibilidade. Além disso, existe a hipótese de transmissão via fecal-oral que ainda permanece com necessidade de mais estudos para elucidação.

Palavras chave: “COVID-19”, “sintomas gastrointestinais”, “manifestações gastrointestinais”, “disbiose da microbiota intestinal”

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is the disease caused by the SARS-Cov-2 virus that generated the great pandemic that started on March 11, 2020. Although patients most commonly present with respiratory symptoms, some patients present with gastrointestinal manifestations such as diarrhea, vomiting and abdominal pain. There are also reports of these symptoms as exclusive, without signs of respiratory involvement. **Objectives:** To carry out a review of the gastrointestinal manifestations in COVID-19, identifying their importance in the context of the syndrome. **Materials and methods:** A narrative literature review was carried out with a search for articles from the last two years through a virtual library, selecting those considered of greatest relevance to the study. **Conclusion:** The main gastrointestinal manifestations in COVID-19 include diarrhea, anorexia, nausea, vomiting and abdominal pain. The assessment of these symptoms is important because infected individuals who exclusively present them do not favor clinical suspicion of the disease, not being tested and continuing the chain of transmission, which has an impact on transmissibility. In addition, there is a hypothesis of transmission via fecal-oral which still needs further studies for elucidation.

Keywords: "COVID-19", "gastrointestinal symptoms", "gastrointestinal manifestations", "dysbiosis of the intestinal microbiota"

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA enzima conversora da angiotensina

ECA2 enzima conversora de angiotensina 2

GI gastrointestinal

IFN interferon

IL-2 interleucina 2

IL-7 interleucina 7

OMS Organização Mundial de Saúde

RNA ácido ribonucléico

SDMO síndrome de falência múltipla dos órgãos

SDRA síndrome do desconforto respiratório agudo

SNC sistema nervoso central

TC tomografia computadorizada

TGI trato gastrointestinal

TMPRSS2 serina protease transmembranar 2

TNF fator de necrose tumoral alfa

UTI unidade de terapia intensiva (ver se ainda tem)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
OBJETIVOS.....	16
GERAL	16
ESPECÍFICOS	16
MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é a síndrome causada pelo vírus SARS-Cov-2 que teve os primeiros casos registrados em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) determinou que o surto tinha atingido níveis pandêmicos. (VILLAPOL, 2020)

O novo coronavírus SARS-Cov-2 pertence a linhagem do β -coronavírus e possui como receptor funcional a ECA2, que é crítica para entrada do vírus na célula hospedeira. A ECA2 é distribuída amplamente em vários órgãos, com relatos de que sua expressão é 100 vezes maior em trato gastrointestinal do que em sistema respiratório. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021; MA, *et al.*, 2020) O vírus possui alta transmissibilidade por meio de gotículas respiratórias e pessoas com poucos sintomas, até mesmo as assintomáticas, podem propagá-lo, situação considerada como um desafio para o controle. A estratégia imediata para conter a propagação foi recomendar que a população adotasse medidas que envolviam restringir encontros sociais, minimizar aparições públicas, trabalho em “home office”, distanciamento social e o uso de máscaras. Apesar dos esforços, o vírus transmitiu e infectou a população global de forma exacerbada e sem controle. (VILLAPOL, 2020)

O SARS-Cov-2 infecta pessoas de todas as idades, entretanto pessoas mais velhas e/ou condições médicas preexistentes parecem ser mais vulneráveis à doença na sua forma grave. (VILLAPOL, 2020) O período de incubação varia de 1-14 dias mas é mais comum de 3-7 dias. (JIN, SINGH, *et al.*, 2021) As manifestações mais comuns são respiratórias como tosse, produção de expectoração e falta de ar, seguidas por febre ou pneumonia. Alguns pacientes tiveram complicações graves que incluem SDRA, SFMO, doenças cardiovasculares ou choque séptico. Essas complicações estão associadas à liberação de citocinas e hiper inflamação. (VILLAPOL, 2020) Cefaleia, anosmia e disgeusia também são comuns. (DE ALMEIDA e CHEHTER, 2020)

Alguns casos apresentam sintomas digestivos e uma possível explicação para tal evento é a distribuição dos receptores da ECA2 em vários órgãos do corpo, incluindo TGI. Há relatos de casos apenas com sintomas gastrointestinais, sem nenhuma outra manifestação respiratória. Além disso, O RNA do vírus foi isolado nas fezes de pacientes, o que reforça a possibilidade de envolvimento gastrointestinal. Os sintomas mais comuns relacionados a TGI são diarreia,

anorexia, náuseas e vômitos, mas sua incidência é motivo de debate. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020)

Atualmente, diversas vacinas foram aprovadas e seu uso autorizado em diferentes países. Dentre elas, Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, Moderna, Sputnik V, Johnson & Johnson, CoronaVac, dentre outras. (CHAKRABORTY, *et al.*, 2021) A pandemia de COVID-19 afetou não só a saúde como economia mundial, por isso, a COVID-19 continua ser foco de preocupação na sociedade que enfrenta a pandemia mais destrutiva desde a gripe de 1918. (VILLAPOL, 2020) Dessa forma, o assunto está altamente presente na comunidade médica nos dias atuais e qualquer dado é relevante para melhor compreensão a respeito da síndrome. Com isso, essa revisão abordará o que tem descrito na literatura sobre as particularidades da COVID-19, dando foco para as manifestações de TGI, identificando sua importância nesse cenário.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O SARS-Cov-2 é um β - coronavírus, esférico de RNA e fita simples positiva. Os coronavírus pertencem a família *Coronaviridae* e foram identificados na década de 1960. Diversas espécies são atingidas por membros da família, que são capazes de causar manifestações respiratórias, entéricas, neurológicas e hepáticas. Até agora, são identificados sete coronavírus com capacidade de infectar humanos e causar doenças respiratórias. O SARS-Cov-2 possui 96% de semelhança com o genoma do coronavírus do morcego, que foi considerado como hospedeiro natural do vírus. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020)

Foi proposto que a origem da COVID-19 se deu no mercado aberto de frutos do mar de Wuhan, China, com o morcego como reservatório potencial de SARS-Cov-2 e o método de transmissão se deu pela forma animal-humano. O contato íntimo entre os infectados com familiares e amigos, principalmente dos assintomáticos, deu continuidade a cadeia de transmissão. A COVID-19 é transmitida predominantemente pelo ar através de gotículas respiratórias. A transmissão fecal-oral foi proposta, mas essa teoria ainda não foi bem elucidada devido a diversas lacunas ainda presentes dos estudos. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020)

O SARS-Cov-2 entra nas células através da ligação da sua glicoproteína Spike aos receptores da ECA2 nas células infectadas. Essa enzima possui papel central na conversão de angiotensina I em angiotensina II, que está envolvida na homeostase vascular, tônus vasomotor e regulação da pressão arterial. Os receptores da ECA2 são expressos em várias células suscetíveis a infecção, como células epiteliais dos pulmões, intestino delgado e cólon, os enterócitos, células tubulares do rim, células neuronais e glias no cérebro, células do músculo liso, incluindo cardíaco, e células endoteliais vasculares. O SARS-Cov-2 usa também receptores para TMPRSS2, protease também expressa em grande quantidade nas células epiteliais do intestino delgado, para entrar nas células infectadas. Alta co-expressão de ECA2 e TMPRSS2 é detectada em enterócitos, esôfago em pulmões. (VILLAPOL, 2020)

Ao se ligar aos receptores da ECA2, o SARS-Cov-2 acaba por inibir o sistema renina-angiotensina e a metabolização da angiotensina 2 que, quando concentrada em altos níveis séricos, tem efeitos no sistema cardiovascular, renal e respiratório, podendo causar hipertensão crônica e insuficiência renal e respiratória. Esse mecanismo explica o quadro de insuficiência pulmonar e SDRA presente em alguns casos de COVID-19. (DE ALMEIDA e CHEHTER, 2020) No tecido pulmonar, a ECA2 é expressa principalmente na superfície das células ciliadas

e nas células epiteliais alveolares do tipo II. No entanto, sua expressão é mais prevalente é observada nas bordas em escova dos enterócitos. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021; DE ALMEIDA e CHEHTER, 2020)

A COVID-19 tem apresentação predominante como infecção respiratória, com sintomas mais comuns febre, fadiga e tosse seca. Geralmente, é uma doença leve e os pacientes não desenvolvem sistemas respiratórios graves. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020) A fase inicial ou viral ocorre logo após a infecção e é marcada por elevada carga viral e reduzida atividade inflamatória, quase sem sintomas. Uma pessoa é mais infecciosa na fase inicial, quando a sintomatologia da doença ainda não se manifesta. Durante a fase progressiva ou tardia, são desenvolvidos os sintomas mais graves. (VILLAPOL, 2020) Há uma proporção que é hospitalizada com hipóxia e/ou evidências radiográficas de pneumonia. Nesses casos, a fase inicial se apresenta com sintomas de infecção viral respiratórias típica, seguido por liberação exagerada de citocinas, que causa deterioração rápida e súbita, com complicações que incluem SDRA, arritmia e choque, levando a SFMO e morte devido à síndrome de liberação maciça de citocinas. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021; GALANOPOULOS, *et al.*, 2020)

A ampla distribuição da ECA2 nos tecidos humanos pode causar também manifestações extra respiratórias. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020) A expressão de ECA2 foi observada com maior frequência no íleo e cólon do que no pulmão, principalmente nos enterócitos absortivos, o que potencialmente explica sintomas de TGI observados em alguns pacientes com COVID-19. A ECA2 no TGI exerce seu efeito regulando a captação de aminoácidos intestinais, produção de peptídeos antimicrobianos e na composição da microbiota GI. A enzima interfere também na absorção do triptofano, substância que tem papel significativo na microbiota intestinal pois também é utilizada na produção de peptídeos antimicrobianos. A ligação do SARS-Cov-2 aos receptores de ECA2 bloqueia esse processo, o que acarreta em alteração da microbiota, o favorecendo a inflamação. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021; DE ALMEIDA e CHEHTER, 2020; JIN, *et al.*, 2021; MA, *et al.*, 2020)

Além disso, o intestino delgado tem a maior quantidade de tecido linfóide do organismo, com a presença de placas de Peyer, linfonodos mesentéricos e folículos linfóides ao longo da sua composição. Na mucosa e abaixo da lâmina própria, também possui grande quantidade de células T, células plasmáticas, mastócitos, células dendríticas e macrófagos. No cenário de uma infecção como a COVID-19, ocorre a “tempestade de citocinas”, uma liberação exagerada de citocinas que recrutam outras células inflamatórias, gerando um grande processo inflamatório. (DE ALMEIDA e CHEHTER, 2020)

O conceito de “tempestade de citocinas” está associado a uma reação inflamatória sistêmica e disfunção múltipla de órgãos, incluindo dano digestivo. A desregulação das citocinas e respostas imunes anormais levarão a doenças mais graves. Grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias foi encontrada em pacientes com COVID-19 e a concentração destas são significativamente diferentes entre pacientes hospitalizados e pacientes não hospitalizados. Citocinas anti-inflamatórias também foram encontradas, mas o seu papel na infecção ainda não foi bem elucidado. (MA, *et al.*, 2020)

As doenças subjacentes mais comuns que predispõem ao COVID-19 são hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021) A idade média dos pacientes hospitalizados é de 56 anos, com predominância ligeira do sexo masculino (56%) e o tempo médio de internação é de 10 dias e a taxa de letalidade proposta de 1,4%. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020) Outros autores relatam taxa de mortalidade de 2-3%. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021) A TC de tórax deve ser preferida como método de imagem e revela vidro fosco bilateral, principalmente em lobos pulmonares inferiores na grande maioria dos pacientes. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020)

OBJETIVOS

GERAL

Revisar as manifestações gastrointestinais na COVID-19, identificando sua importância no contexto da síndrome.

ESPECÍFICOS

1. Verificar a existência de sintomas em trato gastrointestinal na COVID-19.
2. Descrever as características dos sintomas gastrointestinais na COVID-19.
3. Verificar a importância dos sintomas gastrointestinais no contexto da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de natureza descritiva e de abordagem qualitativa, que tem como objetivo descrever e discutir o desenvolvimento de determinado assunto sob ponto de vista teórico, realizando a análise da literatura publicada em artigos publicados em plataforma virtual conceituada. (ROTHER, 2007)

Foi realizada pesquisa durante o mês de novembro do ano de 2021 na biblioteca virtual PubMed (Public/Publisher MEDLINE), utilizando-se dos descritores “covid-19” e “gastrointestinal” e “symptoms”. Salienta-se que os descritores citados encontram-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Os filtros foram aplicados de modo que fossem mostrados apenas aqueles que fossem do tipo revisão não-sistemática dos últimos dois anos, independentemente do idioma.

A partir dos resultados encontrados, foi feita uma análise pessoal dos títulos e resumos de cada artigo e foram selecionados os primeiros considerados mais relevantes ao tema proposto, com o total de 10. Essa análise pessoal levou em consideração a questão norteadora estabelecida que foi a verificação da presença de sintomas gastrointestinais na COVID-19 e a importância destes no contexto da doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa revisão, foram utilizados dez artigos de periódicos nacionais e internacionais com intervalo de publicação entre 2020 e 2021. Todos os artigos selecionados confirmam a presença de manifestações gastrointestinais na COVID-19 e realizam uma revisão sobre suas características, formas de apresentação, além de pontuar individualmente a importância no contexto da doença. Os sintomas descritos são semelhantes entre todas as publicações, dentre eles, anorexia, diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. A variação no percentual da apresentação desse tipo de sintoma varia de acordo com a localidade descrita por cada autor. A maioria absoluta menciona também casos em que os sintomas gastrointestinais foram a manifestação exclusiva de COVID-19. Alguns dos autores associam piores manifestações de TGI com a gravidade da doença. Considerações específicas de cada autor serão feitas ao longo da discussão.

Os primeiros resultados ligando a doença a problemas em TGI foram em Wuhan, China, aonde muitos pacientes se queixavam de sintomas digestivos além dos respiratórios. (VILLAPOL, 2020) O SARS-Cov-2 entra e se replica nas células se ligando aos receptores da ECA2 que possui expressão abundante em células epiteliais em todo o TGI, o que faz com que o vírus possa causar sintomas digestivos. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020) Esses sintomas podem estar presentes antes mesmo da febre ou dos sintomas respiratórios, fatos que conferem importância ao dado. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021; GALANOPOULOS, *et al.*, 2020; SCHMULSON, DÁVALOS e BERUMEN, 2020; MA, *et al.*, 2020; VILLAPOL, 2020; WONG, LUI e SUNG, 2020)

Além disso, um pequeno número de pacientes positivos para COVID-19 parece apresentar sintomas gastrointestinais sem evidências de manifestações respiratórias concomitantes. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021) O primeiro caso de infecção por SARS-Cov-2 confirmado nos Estados Unidos da América é digno de nota, aonde o paciente relatou sofrer dois dias de história de vômito e diarreia antes da admissão. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020; WONG, LUI e SUNG, 2020) Há evidências que esses tipos de casos demoram mais tempo para serem diagnosticados com COVID-19 por falta de suspeição pois, geralmente, os testes só são realizados em pessoas que apresentem sintomas respiratórios. Isso, somado ao fato que quando esses pacientes necessitam de admissão hospitalar, esta é feita em enfermarias não-COVID, o que os torna ainda mais fonte de disseminação viral. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020)

Portanto, a apresentação desses sintomas deve ser levada em consideração para suspeita clínica e investigada com objetivo de diagnóstico precoce da doença, especialmente aqueles com histórico de exposição epidemiológica. (MA, *et al.*, 2020; VILLAPOL, 2020)

A anorexia é um dos sintomas mais comuns, mas é subestimada e subnotificada devido à sua natureza inespecífica. A prevalência desta é diversificada, entretanto um estudo combinado mostrou valores de 26,8%. Este sintoma pode estar associado ao pródromo viral agudo da COVID-19. Além disso, a disgeusia observada em muitos desses pacientes pode exacerbar a perda de apetite. (PERISETTI, *et al.*, 2020)

Náuseas e vômitos podem estar presentes com sintomas únicos ou em combinação. A prevalência em estudo combinado do sintoma foi de 7,8%, possuindo variação em diferentes nações. Podem estar relacionados a uma combinação de efeitos do TGI e SNC. Após a entrada do vírus no TGI, o mesmo pode chegar à circulação portal e afetar nervo vago por vias linfáticas ou vasculares; ou até mesmo com o estímulo da tempestade citocinas na via nervosa autônoma, que culmina em sensação de náusea. (PERISETTI, *et al.*, 2020)

A diarreia é um sintoma que, no geral, tem importância significativa para saúde pública devido a seu potencial transmissão fecal-oral de doenças. Em casos de COVID-19, a prevalência desse sintoma por estudo combinado foi de 5-10% mas a variação é grande, podendo chegar a 50% conforme diferentes estudos. Embora muito comum, representa um desafio diagnóstico pela dificuldade de determinar a causa, principalmente em casos em que não é um sintoma presente na admissão. (PERISETTI, *et al.*, 2020) Entre os pacientes com COVID-19, a diarreia geralmente é leve, caracterizada como pastosa e aquosa, sem apresentação de sangue. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021)

A dor abdominal é menos frequente em comparação com anorexia, diarreia ou náuseas e vômitos. A prevalência varia de 3,9%-6,8%, sem consenso a respeito da gravidade e duração da dor. O mecanismo que a provoca na COVID-19 não está claro, além de que o pródromo de qualquer doença viral pode causar desconfortos abdominais, o que pode gerar confusão na avaliação desse sintoma. (PERISETTI, *et al.*, 2020)

Apesar dos percentuais supracitados, a prevalência e incidência dos sintomas é uma questão de debate e variou de acordo com cada autor. Essa variação parece ter forte relação com a localização de cada população estudada. Schmulson *et al* (2020) relatam um estudo retrospectivo que avaliou 138 pacientes hospitalizados em Wuhan, China, cujo sintoma mais comum foi a febre (98,6%), seguido por fadiga (69,6%) e tosse seca (59,4%). Os sintomas de

TGI eram menos comuns e incluem diarreia em 10,1% dos casos e náuseas, vômitos e dor abdominal com uma frequência muito menor. De acordo com estes autores, a frequência de sintomas gastrointestinais variou amplamente de 3-39,6% e a diarreia foi o sintoma mais frequentemente relatado, seguido por náusea e anorexia. Schmulson *et al* (2020) mostram também que esses estudos contam com algumas limitações, como o viés de memória que pode ser um fator contribui para baixa prevalência e a falta de coleta de informações relacionadas a TGI no contexto de sintomas relacionados ao sistema pulmonar que são mais importantes para a sobrevida do paciente. Além disso, os estudos analisados baseiam-se em pacientes hospitalizados, portanto, a presença de sintomas gastrointestinais em pacientes ambulatoriais com sintomas leves é desconhecida.

Já Tian *et al* (2020) apresentam diferentes percentuais de apresentação de sintomas gastrointestinais por diversas localidades mundiais. Dados demonstrados por tais autores demonstram que Wuhan, China, até 79% dos pacientes apresentavam manifestações em TGI, entretanto, o primeiro artigo clínico sobre características da COVID-19 mencionou apenas 3% dos pacientes com diarreia. Tian *et al* (202) e Galanopoulos *et al* (2020) mencionam o mesmo percentual de anorexia como sintoma mais frequente em adultos (39,9%-50,2), embora Galanopoulos *et al* (2020) cite prevalência de 17,6% dos sintomas gastrointestinais em COVID-19.

Outro fator importante foi a identificação de RNA viral do SARS-Cov-2 nas fezes de pacientes infectados, o que reforça que o vírus pode existir e se replicar no TGI. Diversos estudos analisam diferentes percentuais de positividade nas amostras analisadas. (MA, *et al.*, 2020) A presença do SARS-Cov-2 nas fezes dos indivíduos implica que a COVID-19 pode ser transmitida pela via fecal. (VILLAPOL, 2020)

O vírus permaneceu detectável nas amostras fecais mesmo após o esfregaço de faringe se tornar negativo, sugerindo que pode permanecer viável. A média relatada para eliminação do vírus nas fezes é após onze dias do desaparecimento dos sintomas respiratórios. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021; MA, *et al.*, 2020; PERISETTI, *et al.*, 2020) A presença de sintomas digestivos também está associada a maior incidência de positividade de RNA viral nas fezes, com carga viral mais elevada. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020) Além disso, foi encontrada amostra positiva em material fecal de pacientes que não continham positividade em amostras respiratórias. Entretanto, os títulos de RNA foram significativamente mais baixos quando comparados a amostras respiratórias. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021)

O questionamento levantado é se há carga viral infecciosa nessas amostras pois isso teria valor clínico para disseminação fecal-oral e infectividade, entretanto os estudos ainda estão controversos. Há algumas limitações para análise fidedigna como a possibilidade de a negatividade ser ocasionada por sintomas leves e número limitado de amostras, por exemplo. A existência de vírus vivo é vital para definir a propagação fecal-oral de COVID-19 (MA, *et al.*, 2020)

Alguns estudos relataram que os sintomas gastrointestinais, em particular a diarreia, tiveram uma correlação com a maior probabilidade de transporte de RNA viral em amostras fecais, maior carga viral de SARS-Cov-2 e maior duração da eliminação fecal. Existem estudos que defendem o contrário, que não há associação da positividade do RNA nas fezes com a sintomatologia. Além disso, a gravidade da doença também não se relacionaria com o prolongamento de eliminação do material nas fezes. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021) Os resultados ainda se mostram controversos.

O dano intestinal causado pelo SARS-Cov-2 foi verificado por autópsia e biópsia. Um relatório descreveu a autópsia do intestino de um infectado pelo vírus, que evidenciou dilatação segmentar alternada e estenose do intestino delgado. Além disso, uma endoscopia realizada também em um caso confirmado evidenciou danos no esôfago e alta quantidade de plasmócitos e linfócitos infiltrando o estômago, duodeno e reto. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021; MA, *et al.*, 2020)

O TGI demonstra importância também em outra vertente da síndrome da COVID-19. Uma das hipóteses para que o vírus atinja de maneira mais agressiva pessoas com mais idade ou com condições médicas preexistentes está relacionada a perda da diversidade microbiana associada ao envelhecimento, o que deixaria esses indivíduos mais vulneráveis à inflamação, além de diversas comorbidades associadas a casos mais graves de COVID-19 estarem também relacionadas a alterações na microbiota intestinal. Dentre elas, asma, hipertensão, tabagismo, sexo masculino, demência ou doença de Alzheimer. A obesidade também está associada a alterações a nível de flora intestinal e é outro fator de risco para gravidade dos sintomas, além dos adipócitos em pacientes obesos expressarem níveis mais elevados de ECA2 e poderem servir como reservatório para disseminação do SARS-COV-2. (VILLAPOL, 2020)

Há evidências também que o SARS-Cov-2 pode causar lesão hepática, com aumento de aminotransferases mas a grande maioria sem sinais de lesão hepática grave. Taxas mais altas de sintomas gastrointestinais e maiores lesões hepáticas estão associadas a quadros mais graves

de UTI. Portanto, o monitoramento da função hepática e de enzimas do fígado mostra-se como medida benéfica nesses casos. (GALANOPOULOS, *et al.*, 2020; MA, *et al.*, 2020)

Algumas outras observações também são relevantes nesse contexto clínico. Os exames laboratoriais de rotina revelam níveis mais elevados de neutrófilos e reagentes de fase agudo como a proteína C reativa em pacientes com sintomas gastrointestinais, o que sugere inflamação sistêmica mais grave. (ASLAN e ŞİMŞEK, 2021) Níveis elevados de calprotectina fecal em pacientes com COVID-19 aumentam evidências de que a doença causa uma resposta inflamatória intestinal e a dosagem desse marcador tem potencial utilidade no monitoramento da diarreia relacionada a doença. (VILLAPOL, 2020)

O diagnóstico dos sintomas gastrointestinais que precedem os problemas respiratórios pode ser necessário e útil para detecção precoce e medida terapêutica eficiente. A detecção dos sintomas do TGI leva não somente à desaceleração da transmissão, mas pode possibilitar novos tratamentos que reduzam na gravidade da COVID-19. A descoberta da composição da microbiota e seus produtos metabólicos no contexto de COVID-19 pode ser de ajuda para determinação de novos biomarcadores da doença e ajudar a identificar novas intervenções terapêuticas através da restauração do microbioma intestinal de indivíduos infectado. Isso poderia diminuir a inflamação sistêmica, danos intestinais e limitar os efeitos causados no Sistema Nervoso Central por meio do eixo cérebro-intestino. (VILLAPOL, 2020)

CONCLUSÃO

A COVID-19 é causada pelo vírus SARS-Cov-2 e ocasionou a grande pandemia de início em março de 2020. Possui sintomas predominantemente de infecção respiratória como febre, tosse seca e fadiga, entretanto, pacientes com a doença podem desenvolver uma variedade de manifestações gastrointestinais. As principais são diarreia, anorexia, náuseas, vômitos e dor abdominal, e podem anteceder a sintomatologia respiratória ou se apresentarem de forma exclusiva. A prevalência desses sintomas varia de acordo com os estudos e essa diferença parece estar relacionada com a localização em que os mesmos são realizados. A correta interpretação desses sintomas mostra-se relevante ao contexto da síndrome pois apresenta impacto na transmissibilidade visto que casos de manifestações unicamente gastrointestinais frequentemente não entram em suspeita clínica e os indivíduos não são testados para COVID-19, virando foco de transmissão. Além disso, a presença de RNA viral nas fezes de infectados levanta a hipótese de uma via de transmissão fecal-oral. Assim, os sintomas digestivos não devem ser desconsiderados e subestimados, merecendo ser investigados. Mais estudos ainda são necessários para elucidar a porcentagem de pacientes com COVID-19 que desenvolvem sintomas intestinais e se estes dependem de outros fatores, além da hipótese de transmissão fecal-oral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASLAN, A. T.; ŞİMŞEK, H. Clinical Features and Pathophysiological Mechanisms of COVID-19-associated Gastrointestinal Manifestations. **Euroasian J. Hepatogastroenterol.**, v. 11, n. 2, 2021. p. 81-86.
- CHAKRABORTY, C. et al. COVID-19 vaccines and vaccination program for aging adults. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.**, v. 25, n. 21, 2021. p. 6719-6730.
- DE ALMEIDA, J. F. M.; CHEHTER, E. Z. COVID-19 and the gastrointestinal tract: what do we already know? **Einsten (São Paulo)**, 2020. 18:eRW5909.
- GALANOPOULOS, M. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. **World J. Gastroenterol.**, v. 26, n. 31, 2020. p. 4579-4588.
- JIN, B. et al. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19, v. 27, n. 19, 2021. p. 2341-2352.
- MA, C. et al. COVID-19 and the Digestive System. **American Journal of Gastroenterology**, v. 115, n. 7, 2020. p. 1003-1006.
- PERISETTI, A. et al. Prevalence, Mechanisms, and Implications of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. **Front. Med. (Lausanne)**, v. 7, 2020. p. 588711.
- ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paul. enferm.**, v. 20, n. 2, 2007.
- SCHMULSON, M.; DÁVALOS, M. F.; BERUMEN, J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. **Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl Ed)**, v. 85, n. 3, 2020. p. 282-287.
- TIAN, Y. et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 51, n. 9, 2020. p. 843-851.
- VILLAPOL, S. Gastrointestinal symptoms associates with COVID-19: impact on the gut microbiome. **Transl. Res.**, v. 226, 2020. p. 57-69.
- WONG, S. H.; LUI, R. N.; SUNG, J. J. COVID-19 and the digestive system. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 35, n. 5, 2020. p. 744-748.

