

Disfunções Orgânicas pela Covid-19

Organ Dysfunctions due to Covid-19

Disfunciones Orgánicas debido a Covid-19

Recebido: 26/08/2023 | Revisado: 09/09/2023 | Aceitado: 11/09/2023 | Publicado: 13/09/2023

Felipe dos Santos Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-7288>
Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil
E-mail: felipe.santos@unifadra.fundec.edu.br

Gabriel Cavalli

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8980-1836>
Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil
E-mail: gabriel.illavac@gmail.com

Fabio Nogueira Nery

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6821-6436>
Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil
E-mail: fabionognery@hotmail.com

Luiz Gustavo Peron Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9199-6434>
Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil
E-mail: luiz.martins@docente.fundec.edu.br

Resumo

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa da literatura para compreender melhor o extenso efeito patológico da Covid-19 nos órgãos vitais e apontar novas atualizações sobre o assunto. O mundo foi impactado pela pandemia da doença do coronavírus 2019, uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. As disfunções orgânicas se apresentam como alterações ou perda das funções normais de órgãos vitais e sistemas do corpo humano, podendo levar à falência de múltiplos órgãos. Embora a Covid-19 se apresenta principalmente como uma infecção do trato respiratório transmitida por gotículas de ar, dados crescentes sugerem envolvimento de múltiplos órgãos. O SARS-CoV-2 tem como mecanismo de infecção a ligação da proteína viral ao receptor de ECA2 o que facilita a disseminação do vírus através do sistema vascular. Evidências acumuladas indicam que pacientes que desenvolveram a Covid-19, podem apresentar além do comprometimento das vias respiratórias, sintomas neurológicos, cardíacos, renais, metabólicos e intestinais acompanhados de uma resposta imunológica deficiente e ineficaz, porém, é crucial novas buscas para compreender melhor sua etiologia.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Covid-19; Disfunções orgânicas.

Abstract

The aim of this study is to conduct a narrative review of the literature to better understand the extensive pathological effect of Covid-19 on vital organs and to point out new updates on the subject. The world has been impacted by the coronavirus disease 2019 pandemic, a severe acute respiratory syndrome caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. Organic dysfunctions present as alterations or loss of the normal functions of vital organs and systems of the human body, which can lead to the failure of multiple organs. Although Covid-19 presents primarily as a respiratory tract infection transmitted by air droplets, growing data suggest multi-organ involvement. SARS-CoV-2 has as its mechanism of infection the binding of the viral protein to the ECA2 receptor, which facilitates the spread of the virus through the vascular system. Accumulated evidence indicates that patients who have developed Covid-19 may present in addition to airway compromise, neurological, cardiac, renal, metabolic and intestinal symptoms accompanied by a deficient and ineffective immune response, however, new searches are crucial to better understand its etiology.

Keywords: SARS-CoV-2; Covid-19; Organic dysfunctions.

Resumen

El objetivo de este estudio es realizar una revisión narrativa de la literatura para comprender mejor el extenso efecto patológico de Covid-19 en órganos vitales y señalar nuevas actualizaciones sobre el tema. El mundo se ha visto afectado por la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019, un síndrome respiratorio agudo grave causado por el coronavirus SARS-CoV-2. Las disfunciones orgánicas se presentan como alteraciones o pérdida de las funciones normales de los órganos y sistemas vitales del cuerpo humano, lo que puede conducir a la falla de múltiples órganos. Aunque Covid-19 se presenta principalmente como una infección del tracto respiratorio transmitida por gotitas de aire, los datos crecientes sugieren la participación de múltiples órganos. El SARS-CoV-2 tiene como mecanismo de infección la unión de la proteína viral al receptor ECA2, lo que facilita la propagación del virus a través del sistema

vascular. La evidencia acumulada indica que los pacientes que han desarrollado Covid-19 pueden presentar además de compromiso de la vía aérea, síntomas neurológicos, cardíacos, renales, metabólicos e intestinales acompañados de una respuesta inmune deficiente e ineficaz, sin embargo, nuevas búsquedas son cruciales para comprender mejor su etiología.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Covid-19; Disfunciones orgánicas.

1. Introdução

A Covid-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que se apresenta como uma patologia de elevada complexidade e alto índice de transmissibilidade. O indivíduo se infecta por meio de gotículas contaminadas do vírus que atingem a corrente sanguínea e se disseminam, causando uma cascata de eventos biológicos sistêmicos (Sathish, et al., 2020).

Afetou a população mundial com mais de 760 milhões de casos confirmados. Desde então, a Covid-19 se alastrou rapidamente pelo mundo, se tornou uma pandemia global afetando mais de 200 países, com um efeito sem precedentes não apenas na saúde pública, mas também nas atividades sociais e econômicas (Isnard, et al., 2023).

Inicialmente, pensava-se que a doença estava limitada ao trato respiratório, mas logo se tornou uma doença multissistêmica, especialmente grave. A taxa de mortalidade associada a Covid-19 varia por território, o que pode ser atribuído, em partes, à idade média da população afetada e à disponibilidade de recursos administrados pela rede de assistência (Hingorani, et al., 2022).

Na maioria dos pacientes, predominam os sintomas gripais leves, como: febre, fadiga, tosse seca, falta de ar, diminuição do olfato e dor de garganta, sempre seguidos por anorexia, mialgia e diarreia. No entanto, alguns podem não apresentar nenhum sintoma, enquanto em outros a doença pode progredir severamente, levando a disfunções neurológicas, cardíacas, renais, metabólicas, intestinais ou tornar-se letal (Akter, et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à família Coronaviridae, um grupo de vírus de RNA de cadeia simples de sentido positivo, que usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar nas células humanas. Estudos mostram que a ECA2 é altamente expressa em órgãos vitais, e a interação do SARS-CoV-2 com esse receptor leva à endocitose viral e ao compartilhamento do RNA viral, interrompendo as funções celulares, culminando em alterações no comportamento celular, replicação viral e lise (Tiwari, et al., 2021).

A incidência de disfunções orgânicas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, varia entre as pesquisas publicadas de 3% a 5% para pacientes com sintomas leves, de 7% a 17% em pacientes hospitalizados e estudos recentes relataram um percentil de até 25% para pacientes de unidade terapia intensiva (Jewell, et al., 2021).

Evidências crescentes sugerem que grande parte das disfunções orgânicas associadas à Covid-19 resultam de lesão endotelial generalizada e trombose microvascular. A etiologia dos microtrombos parece multifatorial, sendo descrita por hipercoagulabilidade resultante de elevações em fatores pró-trombóticos, como a proteína de fase aguda hepática fibrinogênio e fator VIII derivado endotelial e fator de von Willebrand, bem como hiperviscosidade sanguínea (Augustine, et al., 2022).

Nesse contexto, a presente revisão narrativa da literatura tem por objetivo investigar a relação patológica entre as disfunções orgânicas sistêmicas e a Covid-19, entender melhor a relação causal entre ambas e indicar atualizações emergentes sobre o assunto. Visto que se trata de uma nova comorbidade, a qual os profissionais de saúde devem estar atentos, a fim de melhor gerenciar o cuidado de seus pacientes.

2. Metodologia

Este estudo se trata de uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo e descritivo, a partir do entendimento de que uma revisão narrativa é procedimento de estudo científico menos rigoroso na seleção de suas fontes, o qual possui a

preocupação de fornecer sínteses narrativas, que compilam diferentes conteúdos e apresentam ao leitor determinado tema (Batista & Kumada, 2021). O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO) por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As palavras chave selecionadas por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MESH) foram: SARS-CoV-2; Covid-19 e Disfunções Orgânicas, combinadas pelo carácter booleano AND na pesquisa, realizada entre o período de março a maio de 2023. Estabeleceram-se como critérios de inclusão: Relatos de Casos, Estudo Clínico, Ensaio Clínico, Estudo Observacional, Ensaio Randomizado Controlado, disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte temporal de 3 anos (2020-2023). Em seguida os artigos foram avaliados a partir da análise de conteúdo, na qual os pesquisadores realizaram uma leitura flutuante, analisando minuciosamente os objetivos e as hipóteses levantadas e organizando o tema para a preparação do material como um todo (Sousa & Santos, 2020). Contemplando, assim, os artigos que realmente se adequaram aos critérios de inclusão, à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto e os duplicados.

3. Resultados e Discussão

Foram eleitos através dos descritores 148 artigos, para os que apresentaram apenas os idiomas inglês, espanhol e português 123 artigos, delimitando-se ao período de 3 anos 95 artigos. Foram excluídos 17 artigos por estarem fora do contexto restando 78 artigos, e 11 artigos excluídos por estarem em duplicação, restando 67 artigos. Entretanto foram escolhidos 43 artigos para compor o estudo, como descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Descritores e números de artigos.

Descritores Utilizados	Número Artigos
SARS-CoV-2; Covid-19; Disfunções Orgânicas	(N=148)
Inglês, espanhol e português	(N=123)
Últimos 3 anos	(N=95)
Excluindo os fora de contexto	(N=78)
Excluindo os duplicados	(N=67)
Artigos selecionados	(N=43)

Fonte: Autores (2023).

3.1 Cérebro

Os danos ao sistema nervoso central (SNC) relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2 podem ocorrer devido a múltiplas razões, incluindo:

Danos pela invasão viral direta aos neurônios

A invasão viral direta leva a efeitos adversos nos neurônios em vários aspectos, como: morfologia celular, eletrofisiologia, estruturas subcelulares e morte celular. O SARS-CoV-2 se dissemina retrógrado ao longo do nervo olfatório e bulbo, o que fornece uma avenida entre o epitélio nasal e o sistema nervoso central, explicando assim a queixa comum de anosmia. O epitélio olfatório, outra área de invasão, permite que o vírus se espalhe através da placa cribriforme para bulbo olfatório dentro do SNC (Newcombe, et al., 2021).

Além do nervo olfatório, o vírus pode utilizar outros nervos periféricos para atingir o SNC e o tronco encefálico, incluindo a rede pulmonar e o sistema nervoso entérico (SNE) através do nervo vago. As células endoteliais, que expressam ECA2 em todo o corpo, inclusive dentro do cérebro, podem ser infectadas com SARS-CoV-2, que utiliza os capilares e células gliais dentro do SNC para se disseminar (Shimohata, 2022).

Há indicações de que o SARS-CoV-2 pode infectar linfócitos, granulócitos, monócitos e seus derivados. O RNA viral do SARS-CoV-2 foi detectado em amostras de cérebro humano autopsiado de pacientes infectados. Por intermédio de um mecanismo conhecido como cavalo de Tróia, o vírus infecta linfócitos T que então podem atravessar a barreira hematoencefálica e infectar o SNC (Mehrabani, et al., 2022).

Diminuição dos níveis de oxigênio devido à hipoxia

O SARS-CoV-2 tem como alvo principal o sistema respiratório induzindo alterações pulmonares patológicas. Um comprometimento pulmonar induz a distúrbios sistêmicos como: hipóxia e alterações eletrolíticas, que são observados em pacientes com Covid-19 e podem precipitar um estado mental alterado. A hipóxia induz metabolismo anaeróbio nas células do SNC, edema celular e intersticial e isquemia e vasodilatação na circulação cerebral. Nesse contexto, podem ocorrer síncope, crises anóxicas e acidentes vasculares cerebrais (Hingorani, et al., 2022).

A hipoxemia tem a capacidade de perturbar a integridade da barreira hematoencefálica, permitindo a infiltração de células imunes periféricas e ao vazamento de proteínas, que promove a disfunção do SNC. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes podem causar confusão e alteração da consciência, também pode levar a lesão cerebral por ativação microglial e uma resposta inflamatória sistêmica desregulada (Al-Ramadan, et al., 2021).

Uma importante razão de lesão neural é a hipoxemia. Estudos mostram que até 32% dos pacientes com Covid-19 tinham vários graus de hipoxemia. O aumento da demanda neural metabólica, associada à infecção sistêmica e à hipóxia causada por doença respiratória aguda, pode prejudicar a relação demanda oferta de oxigênio cerebral levando a áreas de necrose e morte (Shimohata, 2022).

Formação de microtrombos com um estado inflamatório persistente

O SARS-CoV-2 causa uma resposta inflamatória global e um estado hipercoagulável evidenciado pelo aumento dos dímeros D, tempo prolongado de protrombina e coagulação intravascular disseminada. Infecção, inflamação e estados hipercoaguláveis podem aumentar ainda mais o risco de acidente vascular cerebral isquêmico (Newcombe, et al., 2021).

As células cerebrais que expressam receptores ECA2, envolvem o endotélio da microcirculação e estão envolvidas na integridade da parede dos vasos que irrigam o cérebro. Ao serem danificadas pela infecção viral, estas são preparadas para liberar uma série de fatores de crescimento que tentam restaurar a integridade microvascular, esses fatores contribuem para a inflamação do tecido local, perturbando a eletrofisiologia celular cerebral (Wool & Miller, 2020).

A fibrose tecidual, induzida pela alteração da integridade microvascular, altera as propriedades elétricas cerebrais, levando à diminuição da conformidade dos lóbulos parietais, interferem na impedância e dessincronização da condutância elétrica através do sistema de comunicação neuronal, estas lesões são evidenciadas pela: ressonância magnética e tomografia cerebral. Eventualmente, resulta em disfunção cognitiva, seguida de disfunção sensorial, aumentando o risco de doenças neurovegetativas (Brann, et al., 2020).

3.2 Coração

Os danos ao tecido cardíaco relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2 podem ocorrer devido a múltiplas razões, incluindo:

Danos pela invasão viral direta aos cardiomiócitos

A infecção viral causa danos diretamente aos cardiomiócitos, sendo demonstrada através dos biomarcadores que caracterizam a lesão cardíaca e por amostras de exames histopatológicos. O RNA viral do SARS-CoV-2 foi detectado em 15% das amostras de coração humano autopsiado de pacientes infectados (Tanacli, et al., 2021).

A disfunção contrátil do miocárdio é uma das manifestações proeminentes de complicações cardíacas relacionadas a Covid-19. Um desses mecanismos baseia-se em dados que indicam que a infecção pelo vírus pode destruir diretamente sarcomeros em cardiomiócitos e promover efeitos cardiotoxicos. Ao invadir as células cardíacas, as proteases derivadas do vírus SARS-CoV-2, além de processar suas sequências de destino, podem possuir a capacidade de cortar várias proteínas intracelulares e alterar a integridade estrutural celular, levando a apoptose (Yang, et al., 2022).

As mudanças na biologia celular dos cardiomiócitos inclui, desorganização de miofibrila e a diminuição da expressão das proteínas chave do aparelho contrátil de cardiomiócitos, ocorre também mudanças na fisiologia, como liberação de troponina e espaçamento errático de cardiomiócitos, essas observações demonstram que lesões diretas por vírus ao tecido cardíaco durante a Covid-19 podem desempenhar um papel na diminuição da função cardíaca (Xie, et al., 2022).

Diminuição dos níveis de oxigênio devido à hipóxia

A hipoxemia é uma importante razão de lesão cardíaca. Estudos mostram que uma alteração do metabolismo aeróbico em decorrência de um estado de hipoxemia altera as propriedades mecânicas do coração, levando à diminuição da conformidade do ventrículo, impedância e dessincronização da condutância elétrica através do coração. Eventualmente, isso resulta em disfunção diastólica, seguida de disfunção contrátil, levando a um risco aumentado de arritmia (Siddiq, et al., 2021).

O organismo em resposta a agressão viral apresenta um estado inflamatório persistente que incluem: alterações plasmáticas (sistema complemento, coagulação/fibrinólise e cininas), mediadores gerados pelas células (citocinas, mediadores lipídicos, oxidantes, proteases, óxido nítrico e neuropeptídeos) e indução de síntese proteica, um estágio precoce na produção de citocinas. Esses fatores são considerados responsáveis pela injúria celular cardíaca (Kozlik, et al., 2022).

Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, nota-se o comprometimento das funções respiratórias, que podem causar obstruções significativas da troca de gás, reduzindo significativamente o fornecimento de energia pelo metabolismo celular, e aumentando a fermentação anaeróbica, causando acidose intracelular de radicais livres de oxigênio destruindo a camada fosfolipídica da membrana celular, essa injúria acentuada leva a lesões e apoptose de cardiomiócitos (Nishiga, et al., 2020).

Formação de microtrombos com um estado inflamatório persistente

Um estado inflamatório exacerbado e desorganizado desencadeia vazamento microvascular, contribui para formação de edema, e formação de trombos, promove eventos cardíacos isquêmicos tanto dentro da microcirculação quanto nos leitos coronários, perturbam a eletrofisiologia celular atrial direta por meio de alterações estruturais no átrio geral e ou na arquitetura da matriz celular (Hung, et al., 2020).

Na Covid-19 a disfunção endotelial envolve não apenas vias pró-inflamatórias e pró-coagulantes, mas também pró-oxidante, anti-fibrinolítico, função de barreira direta, vasoconstritor e caminhos complementares. Visto que estados inflamatórios exacerbados culminam em: estase sanguínea, ativação plaquetária, disfunção endotelial, elevando assim as chances de episódios trombóticos venosos e arteriais (Brem, et al., 2022).

As células cardíacas que expressam receptores ECA2, integram o endotélio da microcirculação e estão envolvidas na parede dos vasos que irrigam o miocárdio. Ao serem danificadas pela infecção viral, estas são preparadas para liberar uma série de fatores de crescimento que tentam restaurar a integridade microvascular, esses fatores contribuem para a inflamação do tecido local, perturbando a eletrofisiologia celular atrial (Peris, et al., 2022).

3.3 Rins

Os danos ao sistema renal relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2 podem ocorrer devido a múltiplas razões, incluindo:

Danos pela invasão viral direta às células renais e os indiretos pela desorganização entre equilíbrio do sistema renina-angiotensina

O vírus entra na célula renal ligando-se aos receptores ECA2 expressos na membrana apical das células dos túbulos proximais e na membrana dos podócitos. A invasão do SARS-CoV-2 através do CD147 no podócito pode resultar em distúrbios na estrutura e função do citoesqueleto celular, estimulação da via da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (Lowe, et al., 2021).

Estudos relatam que a infecção pelo SARS-CoV-2, além de danificar as células epiteliais renais, também pode desorganizar o equilíbrio do sistema renina-angiotensina. A enzima conversora de angiotensina (ECA) converte a angiotensina 1 em angiotensina 2 e provoca efeitos deletérios decorrentes da estimulação dos receptores AT1, como: aumento da atividade simpática, reabsorção de sal e água, vasoconstrição, inflamação, liberação de aldosterona e vasopressina, contribuindo para fibrose tecidual, disfunção do endotélio e hipertensão arterial (Ruiz, et al., 2020).

O desequilíbrio no sistema renina-angiotensina contribui para um estado pró-inflamatório, pró-oxidativo, com recrutamento de macrófagos, excesso de citocinas circulantes, aumento na liberação de aldosterona, lesão tecidual renal, disfunção de múltiplos órgãos, característicos da forma grave da Covid-19 (Augustine, et al., 2022). Estudos mostram que os achados post-mortem de pacientes com Covid-19 sugerem oclusão microvascular, lesão endotelial, lesão tubular proximal aguda difusa e evidência de dano direto como consequência da infecção por SARS-CoV-2 (Sabaghian, et al., 2022).

Efeitos da hipovolemia

A hipovolemia é comum no início da Covid-19, portanto o manejo individualizado dos fluidos se mostra necessário. Perdas consideráveis de líquidos insensíveis podem ocorrer através da hiperpirexia e as manifestações gastrointestinais, como diarreia, que podem resultar em depleção de volume, um importante contribuinte potencial para a Lesão Renal Aguda (LRA) (Nadim, et al., 2020).

A LRA no curso da Covid-19 ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes que necessitam de hospitalização, proteinúria e hematúria têm sido comumente documentadas e podem ser indicativas de lesão renal intrínseca. Pacientes hospitalizados com Covid-19 têm uma maior incidência de lesão renal quando comparados com pacientes assintomáticos ou que presenciaram sintomas leves (Chen, et al., 2020).

A hipotensão arterial e a desidratação prolongada que são agravantes da baixa volemia podem levar à lesão renal. Estudos relataram que a necrose tubular aguda foi encontrada em uma proporção significativa de pacientes hipotensos. A imagem histológica é evidenciada pelo alargamento do lúmen dos túbulos renais e dos detritos celulares remanescentes em seu interior. Além disso, há danos à borda da escova e degeneração vacuolar nas células do epitélio tubular proximal (Battle, et al., 2020).

Ativação das vias de coagulação e ativação de vias inflamatórias

Pacientes com Covid-19 apresentam coágulos sanguíneos nos vasos renais e glomeruloesclerose segmentar focal, onde há estagnação eritrocitária. Um estado hipercoagulável, pode promover a evolução da necrose tubular aguda para necrose cortical e, portanto, desenvolver uma insuficiência renal irreversível (Shetty, et al., 2021).

Outras condições pró-trombóticas hereditárias ou adquiridas, como púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica atípica, também podem contribuir para a disfunção endotelial e coagulopatia em pacientes com Covid-19, assim como a ativação viral direta do sistema complemento. Estudos apontam para a importância do controle da ativação do complemento e da microangiopatia trombótica, que são mecanismos evidentes da lesão renal (Isnard, et al., 2023).

A chamada tempestade de citocinas circulantes induzida pela infecção por SARS-CoV-2, causa alterações hemodinâmicas que interferem na perfusão renal (redução da pressão arterial), também pode promover necrose tubular aguda. Além disso, a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) são caracterizados por propriedades nefrotóxicas diretas (Yarijani & Najafi, 2021).

3.4 Pâncreas

Os danos ao tecido pancreático relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2 podem ocorrer devido a múltiplas razões, incluindo:

Danos pela invasão viral direta às células beta pancreáticas

O vírus SARS-CoV-2, entra nas células beta pancreáticas através da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), principalmente através do receptor toll-like-7 (TLR-7) presente em endossomos. A ativação TLR-7 requer a produção de TNF- α , IL-12 e IL-6 para permitir a geração de células T CD8 citotóxicas específicas. Isso envolve a formação de células B específicas de antígeno e produção de anticorpos através de células T auxiliares CD4 (Ruiz, et al., 2020). A infecção está associada a alterações morfológicas, transcricionais e funcionais, incluindo o número reduzido de grânulos secretores de insulina em células β e secreção de insulina estimulada pela glicose prejudicada (Sathisha, et al., 2021).

O SARS-CoV-2 infecta as células beta-pancreáticas, promovendo hiper estimulação e funcionamento aberrante, o que pode, eventualmente esgota-las, culminando em apoptose. Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, foi observado número reduzido de grânulos secretores de insulina nas células beta-pancreática, sendo que, o risco de hiperglicemia em indivíduos durante a infecção depende de fatores de risco como: intensidade da lesão viral as células β , uma resposta pro-inflamatória exagerada (“tempestade de citocinas”) e uma resposta imunológica desregulada perante a agressão viral (Rathmann, et al., 2022).

Tempestade de citocinas com estado pro inflamatório pré-existente

Após a endocitose, o SARS-CoV-2 induz a diminuição da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), resultando em ações deletérias ao sistema de proteção natural do organismo, levando a uma disfunção do metabolismo da glicose. Esses efeitos incluem redução do fluxo sanguíneo para tecidos, comprometimento da sinalização de insulina e aumento do estresse oxidativo (Anghebem, et al., 2020). O vírus também induz uma “tempestade de citocinas”, uma resposta imune exagerada, estabelecendo um ambiente pro-inflamatório sistêmico, que desempenha um papel essencial na facilitação da resistência à insulina (Fignani, et al., 2020).

O vírus, ainda, promove danificação a células beta pancreáticas, desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias de forma exagerada e não controlada, alterando a funcionalidade do órgão, trazendo impacto a outros tecidos, ou aumentando a chance de autoimunidade em pessoas geneticamente predispostas, processo este que vai induzir ao desenvolvimento de DM tipo II mais precocemente (Garces, et al., 2022).

Glicotoxicidade para células β -pancreática

A deficiência de insulina pode ser a anormalidade predominante ou pode se desenvolver como resultado da glicotoxicidade para células β após um período de hiperglicemia induzida pela resistência à insulina (Sathish, et al., 2020). As moléculas inflamatórias ativadas pela infecção pelo SARS-CoV-2 podem prejudicar a sinalização de insulina, como foi relatado para inúmeras citocinas, como o fator necrose tumoral- α (TNF- α). De fato, isso poderia, por sua vez, inibir a síntese de glicogênio estimulada pela insulina e a absorção de glicose no músculo esquelético e fígado, bem como lipogênese no tecido adiposo, conferindo assim hiperglicemia e resistência à insulina (Tiwari, et al., 2021).

Quanto as comorbidades pré-existent, que associadas a super estimulação do sistema imunológico, mais a destruição de células β pancreáticas, os estudos mostram que indivíduos mais velhos, obesos, sedentários, afro descendentes, do sexo masculino e com doenças cardíacas associadas estão mais propensos a desenvolver piores desfechos relacionados a Covid-19. Nota-se a importância de se monitorar os valores glicêmicos nestes pacientes, que apresentam fatores de riscos de maior gravidade para prognósticos ruins, pós infecção pelo SARS-CoV-2 (Ebinger, et al., 2020).

3.5 Trato Gastrointestinal

Os danos ao trato gastrointestinal relacionados a infecção pelo SARS-CoV-2 podem ocorrer devido a múltiplas razões, incluindo:

Danos pela invasão viral direta aos enterócitos

A lesão direta aos enterócitos associadas as partículas virais, levam à inflamação da mucosa intestinal pela liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias que ativam e atraem macrófagos, monócitos e células T, culminando em lesão tecidual, secundária a lesão infecciosa. A ativação de macrófagos e monócitos leva à produção de IL-1, promovendo então a liberação de óxido nítrico, prostaglandina e tromboxano A2. Os produtos virais aumentam a atividade de ligação do fator nuclear ao kB (NF-KB) e do fator nuclear IL-6 ao DNA, aumentando a transcrição de IL-6 (Jim, et al., 2021).

Estudos com autópsias de pacientes que morreram após a infecção por SARS-CoV-2 foi observado que enterócitos da mucosa intestinal apresentaram citocinas pró-inflamatórias como quimiocina-1 de monócitos (MCP-1), fator de crescimento tumoral 1, TNF- α , interleucina-1 (IL-1) e IL-6 (Wu, et al., 2022).

Desorganização entre equilíbrio do sistema renina-angiotensina

No intestino ao levar à regulação negativa da ECA2 a Covid-19 eleva a concentração de angiotensina II (ANG II), aumentando a inflamação, e suprime a produção de angiotensina 1-7 (ANG 1-7), diminuindo a capacidade anti-inflamatória na mucosa intestinal. O aumento da ANG II eleva o TNF- α e interleucina-6 (IL-6), citocinas que lesam a barreira intestinal deixando com que toxinas, metabólito e até mesmo microrganismos presentes intestino tenham contato com a circulação, facilitando uma infecção disseminada (Zhang, et al., 2021).

A ECA2 além de estar relacionada a ANG II e ANG1-7 desempenha papel essencial na expressão e função do transportador de aminoácidos neutros dependente de sódio B(0)AT1. Ao danificar a função do B(0)AT1 a Covid-19 pode causar inflamação intestinal, anorexia e diarreia grave, aumento da permeabilidade intestinal, levando a uma elevação sistêmica de lipopolissacarídeos e peptidoglicanos bacterianos (Ye, et al., 2020).

A Covid-19 causa diminuição na atividade da via mTOR, alterando a expressão de peptídeos antimicrobianos, altera a regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias, afeta a manutenção das junções intestinais e autofagia de células da mucosa. Ao alterar a via mTOR a Covid-19 pode causar disbiose microbiota intestinal (MI), enriquecendo bactérias patogênicas e levando a depleção de comensais benéficos (Zhang, et al., 2021).

Hipoxia e ativação das vias de coagulação

A hipoxemia sistêmica causada pela Covid-19 e a isquemia causada por trombos, pode alterar a absorção intestinal ao estimular a glicólise anaeróbica por diminuir o ATP e o transporte ativo, causar anorexia, náuseas, vômitos e até mesmo intolerância à nutrição enteral, dificultando ainda mais a nutrição desses pacientes. A má nutrição está diretamente relacionada à gravidade da doença e à mortalidade (Wu, et al., 2022).

A isquemia intestinal foi observada em 31,6% dos pacientes falecidos após a Covid-19. A isquemia intestinal pode levar ao desenvolvimento de má absorção intestinal, necrose intestinal grave, íleo paralítico, sepse e morte, também estando relacionada à disseminação de bactérias intestinais, endotoxinas e metabólitos microbianos (Jin, et al., 2021).

A etiologia da isquemia intestinal tem início após a lesão de células endoteliais dos capilares (EC), onde as EC apresentam filópodes positivos para fosfatidilserina (PS+) e liberam partículas endoteliais. Com a formação de PS+ ocorre a ativação do fator tecidual (FT), desencadeando a ativação da via extrínseca da coagulação, que somada a altos níveis de FT III e vWF (fator de von Willebrand), levam a liberação de trombina e fibrina, e desencadeiam um estado de hipercoagulabilidade e agregação plaquetária (Ye, et al., 2020).

Segue adiante uma exposição pelo (Quadro 2) sobre os eventos aparentes neurológicos, cardíacos, renais, metabólicos e gastrointestinais pós Covid-19, sendo estes caracterizados pelos sintomas que persistem por mais de seis semanas após a infecção inicial.

Quadro 2 – Artigos sobre eventos aparentes neurológicos, cardíacos, renais, metabólicos e gastrointestinais pós Covid-19.

Título	Autores	Ano de publicação	Resumo
Post-Acute Covid-19 syndrome.	Nalbandian, et al.,	2021	Estudos evidenciaram que a fadiga, perda de concentração ou memória, fraqueza, dor de cabeça e tontura foram os sintomas mais evidentes da síndrome, vindo em seguida os distúrbios do sono, tosse, dispnéia e anosmia. A fisiopatologia dos eventos aparentes pós Covid-19 é mecanicamente diversa e envolve desregulação imunológica, inflamação, trombose microvascular, efeitos iatrogênicos de medicamentos e impactos psicossociais da infecção.
Covid-19 related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort.	Jewell, et al.,	2021	Quanto ao Sistema Renal, estudos evidenciaram que o risco de desenvolver doença renal crônica é notório para pacientes graves com Covid-19 que se recuperaram de injúria renal aguda. Pacientes gravemente enfermos podem ser expostos a nefrotoxinas como parte de seus cuidados clínicos, em particular, antibióticos, que podem causar lesão tubular ou nefrite intersticial aguda a longo prazo.
Neuro Covid-19.	Shimohata	2022	Em relação ao Sistema Nervoso Central estudos mostram que é possível que o vírus SARS-CoV-2 persista em células residentes do encéfalo, a inflamação sistêmica que atravessa a barreira hematoencefálica causa danos ao SNC, resulta em alterações nas células cerebrais semelhantes às observadas em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.
Acute Myocardial Injury Assessed by High Sensitive Cardiac Troponin Predicting Severe Outcomes and Death in Hospitalized Patients with.	Brem, et al.,	2022	Em relação ao Sistema Cardíaco estudos evidenciaram hipertrofia de cardiomiócitos, tanto em resposta à infecção pulmonar quanto a diminuição do fornecimento de oxigênio, e ou devido à infecção direta dos tecidos. A interrupção da coordenação e inibição da batida cardíaca induzidas pela tempestade de citocinas pró-inflamatórias promoveram a remodelação elétrica e estrutural, e levaram à ocorrência de fibrilação atrial a longo prazo.
Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por Covid-19 no Brasil.	Garces, et al.,	2022	Em relação ao Sistema Endócrino o SARS-CoV-2 pode induzir a uma hiperglicemia aguda transitória ou levar um indivíduo geneticamente predisposto a desenvolver Diabetes Mellitus tipo II. A resistência à insulina e a secreção de insulina prejudicada, foram descritas em indivíduos sem histórico de diabetes, que se recuperaram da infecção.
Intestinal Damage in Covid-19: SARS-CoV-2 Infection and Intestinal Thrombosis.	Wu, et al.,	2022	Quanto ao sistema Gastrointestinal evidências mostram que pacientes pós infecção pelo vírus da Covid-19 tendem a apresentar maior inflamação das membranas intestinais, e podem evoluir para disbiose intestinal a longo prazo. A disbiose na microbiota intestinal (MI), leva a um estado crônico de inflamação, e fortalece bactérias patogênicas. Estudos mostram que há alteração na MI em pacientes que foram infectados pela Covid-19, e essa alteração permaneceu por 30 dias após o desaparecimento dos sintomas da doença.

Fonte: Autores (2023).

Em decorrência das consequências geradas pela Covid-19 para ao organismo humano, notamos que o SARS-CoV-2 pode causar danos significativos em diversos sistemas do corpo humano, incluindo o cérebro, coração, rins, pâncreas e trato gastrointestinal. Esses danos podem persistir por um período indeterminado, sendo assim, fica claro que o atendimento aos pacientes com Covid-19 não se restringe apenas ao momento da alta hospitalar, tornando necessário uma cooperação interdisciplinar para o cuidado integral desses pacientes em ambiente ambulatorial.

4. Conclusão

Analisando os estudos, evidenciamos que a expressão da ECA2 é difundida em muitos tecidos e tipos de células, e a infecção pelo SARS-CoV-2 pode invadir vários sistemas e órgãos mutualmente. Além disso, devido às diversas funções da ECA2, é importante relacionar o efeito sistêmico de sua interrupção induzida pelo SARS-CoV-2, em consequência se apresenta os diversos sintomas observados em pacientes com Covid-19. Estudos também mostram que a hipóxia, resultado da comprometida troca de oxigênio nos sistemas respiratório e circulatório, contribui para a disfunção celular, levando a alterações na estrutura e função dos órgãos. As atualizações mediante a relação patológica entre as disfunções orgânicas sistêmicas e a Covid-19 foram pontuadas e conclui-se que o estado inflamatório induzido pela liberação de citocinas pró-inflamatórias e a disfunção endotelial são exemplos de fatores que podem contribuir para danos em múltiplos órgãos. Além disso, os mecanismos de invasão viral e os efeitos resultantes nas células do sistema imunológico também desempenham papéis críticos na patogênese dessas complicações. Esta revisão pode abrir portas para novas discussões a respeito dessa temática. Estudos detalhados para decifrar a natureza da disfunção da coagulação, da microangiopatia e da funcionalidade das vias imunes e complementares inatas podem ser uma vertente para pesquisas posteriores que vão trazer esclarecimentos mais concretos nesse cenário.

Referências

- Akter, F., Mannan, A., Mehedi, H. H., Rob, M. A., Ahmed, S., Salauddin, A., Hossain, M. S., & Hasan, M. M. (2020). Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(06), 2031-2038. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016
- Al-Ramadan, A., Rabab'h, O., Shah, J., & Gharaibeh, A. (2021). Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol. Int*, 13, 102-119. doi.org/10.3390/neurolint13010010
- Angebem, M. I., Rego, F. G. d. M., & Picheth, G. (2020). COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *rbac*, 52(2), 154-159. doi.org/10.21877/2448-3877.20200001
- Augustine, R., S, A., Nayeem, A., Salam, S. A., Augustine, P., Dan, P., & Hasan, A. (2022). Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chemico-Biological Interactions*, 351. doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109738
- Battle, D., Soler, M., Sparks, M., Hiremath, S., South, A., Welling, P., & Swaminathan, S. (2020). Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*, 31(07), 1380-1383. doi.org/10.1681/ASN.2020040419
- Batista, L.S. & Kumada, K. M. O. (2021). Análise metodológica sobre as diferentes configurações da pesquisa bibliográfica. *Revista Brasileira de Iniciação Científica*. 8(021029), 1-17.
- Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I. C., & Datta, S. R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*, 6(31). doi.org/10.1126/sciadv.abc5801
- Brem, F., Chaymae, M., Rasras, H., Merbouh, M., Bouazzaoui, M., Bkiyar, H., Abda, N., Zakaria, B., Ismaili, N., Housni, B., & Ouafi, N. (2022). Acute Myocardial Injury Assessed by High Sensitive Cardiac Troponin Predicting Severe Outcomes and Death in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 18. doi.org/10.1177/10760296221090227
- Chen, Y., Shao, S., Hsu, C., Wu, I., Hung, M., & Chen, Y. (2020). Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and metaanalysis. *Critical Care*, 24(346). doi.org/10.1186/s13054-020-03009-y
- Ebinger, J. E., Achamallah, N., Ji, H., Claggett, B. L., Sun, N., Botting, P., & Cheng, S. (2020). Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. *PLOS ONE*, 15(7). doi.org/10.1371/journal.pone.0236240

- Figani, D., Licata, G., Brusco, N., Nigi, L., Grieco, G. E., Marselli, L., Overbergh, L., Gysemans, C., Colli, M. L., & Marchetti, P. (2020). SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I-Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic b-Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Frontiers in endocrinology*, 13(11). doi.org/10.3389/fendo.2020.596898
- Garces, T. S., Sousa, G. J. B., Cestari, V. R. F., Florêncio, R. S., Damasceno, L. L. V., Pereira, M. L. D., & Moreira, T. M. M. (2022). Diabetes como um fator associado ao óbito hospitalar por COVID-19 no Brasil, 2020. *Revista do SUS*, 31(1). doi.org/10.1590/S1679-49742022000100021
- Hingorani, K. S., Bhadola, S., & Cervantes-Arslanian, A. M. (2022). COVID-19 and the brain. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 32, 323-330. doi.org/10.1016/j.tcm.2022.04.004
- Hung, Y., Lin, W. Y., Chao, T. F., Liao, J. N., Lin, Y. J., Lin, W. S., Chen, Y. J., & Chen, S. A. (2020). Management of Atrial Fibrillation in COVID-19 Pandemic. *Circulation Journal*, 84, 1679-1685. doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0566
- Isnard, P., Vergnaud, P., Garbay, S., Jamme, M., Eloudzeri, M., Karras, A., Anglicheau, D., Galantine, V., Eddine, A. J., Gosset, C., & Rabant, M. (2023). A specific molecular signature in SARS-CoV-2 infected kidney biopsies. *JCI Insight*, 8(5). doi.org/10.1172/jci.insight.165192
- Jewell, P., Bramham, K., Galloway, J., Post, F., Norton, S., Teo, J., Fisher, R., & Lioudaki, E. (2021). COVID-19 related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. *BMC Nephrol*, 22(359). doi.org/10.1186/s12882-021-02557-x
- Jin, B., Singh, R., Ha, S., Zogg, H., Park, P., & Ro, S. (2021). Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol*, 27(19), 2341-2352. doi.org/10.3748/wjg.v27.i19.2341
- Kozlik, M., Btahuszevska, A., & Kazmierski, M. (2022). Cardiovascular System during SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 1184. doi.org/10.3390/ijerph19031184
- Lowe, R., Ferrari, M., Mohi, M., Jackson, A., Beecham, R., Veighey, K., Cusack, R., Richardson, D., Grocott, M., Levett, D., & Dushianthan, A. (2021). Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. *BMC Nephrology*, 22(92). doi.org/10.1186/s12882-021-02296-z
- Mehrabani, M. M., Karvandi, M. S., Maafi, P., & Doroudian, M. (2022). Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Rev Med Virol*, 2334. doi.org/10.1002/rmv.2334
- Nadim, M., Forni, L., Mehta, R., Connor, M., Liu, K., Ostermann, M., Rimmelé, T., Zarbock, A., Bell, S., & Kellum, J. (2020). COVID-19 associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, 16(12), 747-764. doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M., McGroder, C., Stevens, J., Cook, J., & Wan, E. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27, 601-6015. doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z
- Newcombe, V., Dangayach, N., & Sonnevile, R. (2021). Neurological complications of COVID-19. *Intensive Care Med*, 47, 1021-1023. doi.org/10.1007/s00134-021-06439-6
- Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., & Wu, J. C. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 17, 543-558. doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9
- Peiris, S., Ordunez, P., Dipette, D., Padwal, R., Ambrosi, P., Toledo, J., Stanford, V., Lisboa, T., Aldighieri, S., & Reveiz, L. (2022). Cardiac Manifestations in Patients with COVID-19: A Scoping Review. *Global Heart*, 17(1). doi.org/10.5334/gh.1037
- Rathmann, W., Kuss, O., & Kostev, K. (2022). Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia*, 65(6), 949-954. doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0
- Ruiz, V. J. C., Montes, R. I., Puerta, J. M. P. J. M., Ruiza, C., & Rodríguez, L. M. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 54, 62-75. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
- Sabaghian, T., Kharazmi, A., Ansari, A., Omid, F., Kazemi, S., Hajikhani, B., Harami, R., Tajbakhsh, A., Omid, S., Haddadi, S., & Mirsaedi, M. (2022). COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*, 9. doi.org/10.3389/fmed.2022.705908
- Sathish, T., Kapoor, N., Cao, Y., Tapp, R. J., & Zimmet, P. (2020). Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Wiley*, 23(3), 870-874. doi.org/10.1111/dom.14269
- Sathisha, T., Tapp, R. J., Cooper, M. E., & Zimmet, P. (2021). Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 47(2). doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.002
- Shimohata, T. (2022). Neuro-COVID-19. *Clin Exp Neuroimmunol*, 13, 17-23. doi.org/10.1111/cen3.12676
- Shetty, A., Tawhari, I., Boueri, L., Seif, N., Alahmadi, A., Gargiulo, R., Aggarwal, V., Usman, I., Kisselev, S., & Quaggin, S. (2021). COVID-19 – Associated Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol*, 32(01), 33-40. doi.org/10.1681/ASN.2020060804
- Siddiq, M., Chan, A., Miorin, L., Yadaw, A., Beaumont, K., Kehrer, T., Cupic, A., & Iyengara, R. (2021). Functional Effects of Cardiomyocyte Injury in COVID-19. *Journal of Virology*, 96(2). doi.org/10.1128/JVI.01063-21
- Sousa, J. R. & Santos, S. C. M. (2020). Análise do conteúdo em pesquisa qualitativa. *Revista Pesquisa e Debate em Educação*. 10(2), 1396-1416. doi.org/10.34019/2237-9444.2020.v10.31559.
- Tanacli, R., Doeblin, P., Götze, C., Zieschang, V., Faragli, A., Stehning, C., Korosoglou, G., Erley, J., & Kelle, S. (2021). COVID-19 vs. Classical Myocarditis Associated Myocardial Injury Evaluated by Cardiac Magnetic Resonance and Endomyocardial Biopsy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. doi.org/10.3389/fcvm.2021.737257

- Tiwari, N. R., Phatak, S., Sharma, V. R., & Agarwal, S. K. (2021). COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thrombosis Research*, 202, 191-198. doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.012
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2020). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*, 88(1), 15-27. doi.org/10.1159/000512007
- Wu, X., Jing, H., Wang, C., Wang, Y., Zuo, N., Jiang, T., Novakovic, V., & Shi, J. (2022). Intestinal Damage in COVID-19: SARS-CoV-2 Infection and Intestinal Thrombosis. *Fronteiras em Microbiologia*, 13. doi.org/10.3389/fmicb.2022.860931
- Yang, Y., Wei, Z., Xiong, C., & Qian, H. (2022). Direct mechanisms of SARS-CoV-2-induced cardiomyocyte damage: an update. *Virology*, 19(1), 108. doi.org/10.1186/s12985-022-01833-y
- Yarijani, Z. M., & Najafi, H. (2021). Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 142. doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111966
- Ye, Q., Wang, B., Zhang, T., Xu, J., & Shang, S. (2020). The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *American Journal of Physiology Gastrointest Liver Physiol*, 319(2), 245-252. doi.org/10.1152/ajpgi.00148.2020
- Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Aly, Z. A. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*, 28, 583-590. doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3
- Zhang, H., Shao, B., Dang, Q., Chen, Z., Zhou, Q., Luo, H., Yuan, W., & Sun, Z. (2021) Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection With COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12. doi.org/10.3389/fimmu.2021.674074