

DESFECHOS DA INFECÇÃO POR COVID-19 NO TRATO GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CÁSSIA TAIANE VIANA MORAES¹; CRISTHYANE COSTA DE AQUINO²

¹Centro Universitário Fametro-Unifametro; cassia.moraes@aluno.unifametro.edu.br;

²Centro Universitário Fametro-Unifametro; cristhyane.aquino@professor.unifametro.edu.br.

Área Temática: NUTRIÇÃO CLÍNICA

RESUMO

Introdução: No final de dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida foram relatados por unidades de saúde da cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Em janeiro de 2020 o agente causador da pneumonia foi identificado como um novo coronavírus. O SARS-CoV-2 pode infectar vários sistemas, inclusive o trato gastrointestinal. **Objetivo:** Investigar os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal, assim também como analisar a resposta inflamatória intestinal após exposição viral. **Métodos:** Foi realizado um levantamento nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, com um corte temporal de 2019 a 2022, utilizando os descritores: “Trato Gastrointestinal” (Gastrointestinal tract), “Inflamação” (Inflammation), “SARS-CoV-2” (SARS-CoV-2), consistindo na análise 25 artigos científicos, onde 18 foram utilizados, tendo como critérios de inclusão os estudos que avaliaram os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal. **Resultados** Inúmeros pacientes relataram sintomas gastrointestinais, como diarreia, vômito e dor abdominal. Estudos identificaram o RNA da SARS-CoV-2 em amostras de fezes de pacientes infectados e verificou-se que seu receptor (ACE2) era altamente expresso em células epiteliais gastrointestinais. A literatura mostra que a ECA2 controla a inflamação intestinal e a diarreia, especialmente da deficiência desta enzima. Uma ruptura na integridade da barreira da mucosa, vai ativar células imunológicas, gerando um processo de inflamação sistêmica. **Conclusão/Considerações finais:** O cenário ocasionado pela COVID-19 ainda é muito complexo. É certo que a infecção ocasiona diversos efeitos no trato gastrointestinal, porém vários aspectos precisam ser compreendidos, para se ter um manejo adequado dos sintomas gastrointestinal.

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

Palavras-chave: Trato gastrointestinal; Inflamação; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, um grupo de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida foram relatados por unidades de saúde da cidade de Wuhan, província de Hubei, China. A maioria dos pacientes trabalhavam ou viviam no mercado atacadista de frutos do mar, onde também estavam à venda animais vivos (CHEN *et al.*, 2020). Em janeiro de 2020 o agente causador da pneumonia foi identificado como um novo coronavírus, inicialmente denominado de 2019nCoV pela Organização mundial de Saúde (OMS) (LIU *et al.*, 2020).

Até a presente data, em meados de abril de 2022, existem mais de 490 milhões de casos confirmados no mundo, com mais de 6 milhões de mortes até o momento (OMS, 2022). Segundo o DATASUS, no Brasil, o número de óbitos chega a mais de 660 mil (BRASIL, 2022).

A infecção pode ser sintomática ou assintomática. Em pacientes sintomáticos, as manifestações clínicas iniciam geralmente em menos de uma semana, podendo apresentar febre, congestão nasal, tosse seca, fadiga, outras infecções no trato respiratório superior, podendo progredir para a fase grave da doença com dispneia, sintomas torácicos graves, com pneumonia em 75% dos pacientes, riscos de comprometimento dos pulmões, falência múltipla de órgãos, podendo levar o paciente à óbito (VELAVAN; MEYER, 2020). Achados mais recentes demonstram uma porcentagem de pacientes com sintomas gastrointestinais (TROIISI *et al.*, 2021).

O coronavírus invade a célula hospedeira por meio da endocitose mediada por clatrina. Durante o processo, proteínas *spike* presentes na superfície do vírus reconhecem e se ligam à células hospedeiras. No entanto, na COVID-19 são utilizados os receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) para ligar-se às células, iniciando a infecção viral nos pneumócitos do tipo II no pulmão humano. A infecção é relacionada com a síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) sendo atribuída a uma hiperativação das células T, aumento considerável de células Th17 e contagem mais e alta citotoxicidade de células T CD8 (KHAN *et al.*, 2021). Nas formas graves da COVID-19, tais alterações ocasionam um processo inflamatório com liberação de citocinas aumentando os níveis de interleucina-2 (IL-2), interleucina-7 (IL-7), interleucina-10 (IL-10) fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), associadas a uma importante progressão da doença (MENDES *et al.*, 2020).

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

Embora a COVID-19 seja em grande parte relacionada ao trato respiratório, dados recentes demonstram que o SARS-CoV-2 pode infectar outros sistemas e um grande número de órgãos vitais. (MAHALAKSHMI *et al.*, 2020). Inúmeros casos demonstram manifestações gastrointestinais, apresentando sintomas como diarreia, náuseas, vômitos e dores abdominais (TROISI *et al.*, 2021). Estudos mostraram que o RNA SARS-CoV-2 foi detectado nas fezes por até um mês de 83,3% dos pacientes com infecção leve, levantando a suspeita de que o trato gastrointestinal (TGI) seria um possível local para replicação viral (PATEL *et al.*, 2020).

A ECA2 é expressa principalmente em células epiteliais alveolares do tipo 2. Porém, há uma grande expressão da enzima na borda em escova dos enterócitos intestinais (LAMERS *et al.*, 2020). O vírus já foi identificado nas células epiteliais de superfície do estômago, intestino delgado e cólon, contribuindo para sintomas gastrointestinais que geralmente pioram com a progressão da doença. Foi verificada a presença da proteína do nucleocapsídeo viral em quase todo trato digestório de pacientes com COVID-19. Dados histológicos demonstram o epitélio do estômago, duodeno e reto com infiltração linfocitária irregular e edema intersticial, relacionando o SARS-CoV-2 e sintomas digestivos através de invasão viral em células-alvo, e/ou tecido imunomediado e lesão de órgão-alvo (GALANOPOULOS *et al.*, 2020).

Diante do exposto, o presente estudo buscou investigar os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 no TGI, assim também como analisar a resposta inflamatória intestinal após exposição viral.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, desenvolvido a partir de um levantamento nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo. O estudo foi realizado no período de março a abril de 2022, consistindo na análise 17 artigos científicos, onde 13 foram utilizados, publicados no período de 2019 a 2022, tendo como critérios de inclusão os estudos que avaliaram os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal. Os seguintes termos foram cruzados no idioma português e inglês com os seguintes descritores: “Trato Gastrointestinal” (Gastrointestinal tract), “Inflamação” (Inflammation), “SARS-CoV-2” (SARS-CoV-2). Uma busca manual adicional também foi realizada pelas sugestões de “artigos relacionados” das próprias bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

Embora seja uma doença de expressivo dano pulmonar, sendo este o majoritário relato em pacientes que desenvolvem a forma mais severa, de modo que pode evoluir para pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a COVID-19 pode levar à disfunção de múltiplos órgãos (SINGHAL, 2020).

Os outros sítios que podem ser acometidos pelo SARS-CoV-2 incluem órgãos do sistema digestório. Enquanto os pacientes geralmente apresentam febre e uma doença respiratória, alguns pacientes também relatam sintomas gastrointestinais, como diarreia, vômito e dor abdominal. Estudos identificaram o RNA da SARS-CoV-2 em amostras de fezes de pacientes infectados e verificou-se que seu receptor (ACE2) era altamente expresso em células epiteliais gastrointestinais, como por exemplo esôfago, estômago, duodeno e reto. Isso sugere que o SARS-CoV-2 pode infectar e replicar ativamente no TGI (WONG *et al.*, 2020; NG, TILG, 2020).

A relevância do TGI tem ganhado mais atenção de cientistas e médicos do mundo todo. Sintoma pouco destacado pela literatura até pouco tempo em indivíduos infectados com o SARS-CoV-2, a diarreia chega a acometer entre 10-30% dos pacientes em estudos publicados na renomada revista *Gut*, que traz como título (traduzido): “A diarreia pode estar subestimada: falta de conexão com o novo coronavírus 2019”. Nesse estudo, Liang *et al.* (2020), verificaram uma alta expressão de ACE2 (receptor viral da SARS-CoV-2) em enterócitos do intestino delgado de pacientes.

A literatura mostra que a ECA2 controla a inflamação intestinal e a diarreia, especialmente da deficiência desta enzima. Portanto, a interação mútua entre SARS-Cov-2 e ECA2 pode atrapalhar a função do ECA2 e resultar em diarreia (LIANG *et al.*, 2020). Outro estudo mostrou que a relação do SARS-CoV-2 com o TGI é tão evidente que o *swab* anal de pacientes possuía uma maior carga viral do que o *swab* coletado de amostras orais, ou seja, o vírus conseguiu suportar aos ambientes distintos e resistir durante o percurso até ser excretado juntamente com as fezes, nas quais ele também pode ser detectado (ZHANG *et al.*, 2020). Além disso, Lammers *et al.* (2020), demonstraram que o SARS-CoV-2 tem capacidade de utilizar enterócitos humanos para replicação viral em um modelo utilizando organoides à base de células intestinais humanas.

Já é bem entendido que o intestino é um local importante da regulação do sistema imune. O GALT, o tecido linfoide associado ao intestino, formado principalmente pelas placas de Payer e nódulos linfáticos mesentéricos são sítios com robusta importância na indução da resposta

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

imune a patógenos, enquanto que o epitélio e lâmina própria são regiões efetoras dessa resposta (AHLUWALIA *et al.*, 2017). Pensando no contexto da COVID-19, sendo o intestino local de manifestação da doença e também porta de entrada do SARS-CoV2, possuindo alta expressão de ECA2 e alta carga viral em infecções agudas, a apresentação de antígenos virais possivelmente desencadeia uma resposta imune dependente de linfócitos T (TROISI *et al.*, 2021).

Foi observado que a COVID-19 ocasiona uma perda da integridade intestinal e disfunção da microbiota local. Uma ruptura na integridade da barreira, vai ativar células imunológicas, que por sua vez vão liberar citocinas pró-inflamatórias na circulação sanguínea, o que acaba gerando um processo de inflamação sistêmica (VELIKOVA *et al.*, 2021). Estudos sugerem que a diarreia e outros sintomas gastrointestinais associados à infecção viral, resultam também de uma desregulação dos transportadores de íons intestinais, levando à alteração da mucosa e das respostas das células imunes locais, aumentando a permeabilidade intestinal gerando disfunção nos enterócitos. Tais desregulações podem corroborar para uma pior evolução clínica e maior tempo de internação de pacientes (TROISI *et al.*, 2021).

Em uma meta-análise com 25.252, Elshazli *et al.* (2020), mostraram que os sintomas gastrointestinais estavam presentes em pelo menos um quinto da população estudada, associados à altas taxas de desfechos adversos, como internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e mortalidade. Além disso, os pacientes se mostraram mais propensos a desenvolver Insuficiência Renal Aguda (IRA) associado à piores resultados. Ressalta-se que os sintomas devem ser monitorados e tratados mais de perto, de modo a tentar reduzir maiores riscos.

Marasco *et al.* (2021), mostraram que o vírus afetou o Sistema Nervoso Entérico (SNE), situado no revestimento do TGI, células enterogliais e músculo liso do intestino, que podem estar envolvidos no surgimento dos sintomas. Foi visto que dada a capacidade do SARS-CoV-2 infectar o intestino, diversas hipóteses foram relatadas pelos autores, inclusive o surgimento da Síndrome do Intestino Irritável ou até mesmo disbiose no período pós-infecção. Em conjunto, os dados sugerem que a COVID-19 gera uma sequência de eventos envolvendo o neurônios entéricos, células epiteliais, que podem levar a alterações mais duradouras na função do TGI, associados com o surgimentos de sintomas como diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

O cenário ocasionado pela COVID-19 ainda é muito complexo. Os desfechos da doença ainda não estão totalmente elucidados. É certo que a infecção ocasiona diversos efeitos no trato gastrointestinal, resultando em sintomas que podem estar associados a um pior prognóstico clínico dos paciente. Porém vários aspectos precisam ser compreendidos, sendo necessários mais estudos evidenciando a resposta imune do próprio intestino no processo inflamatório ocasionado pela infecção, assim também como uma maior investigação das consequências a longo prazo nas funções digestivas. É essencial entender a importância desses fatores para se ter um manejo adequado dos sintomas gastrointestinal na COVID-19.

REFERÊNCIAS

AHLUWALIA, B.; MAGNUSSON, M. K.; ÖHMAN, L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 52, n. 11, p. 1185-1193, Jul. 2017.

CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, Feb. 2020.

ELSHAZLI, Rami M. et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 5, p. 2740-2768, 2021.

GALANOPOULOS, M. *et al.* COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. **World journal of gastroenterology**, v. 26, n. 31, p. 4579, Aug. 2020.

KHAN, M. *et al.* COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 39, Dec. 2021.

LAMERS, M. M. *et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. **Science**, v. 369, n. 6499, p. 50-54, Jul. 2020.

LIANG, Weicheng et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. **Gut**, v. 69, n. 6, p. 1141-1143, Jun. 2020.

LIU, Jia et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 5, p. 491-494, Feb. 2020.

MAHALAKSHMI, A. M. *et al.* Does COVID-19 contribute to development of neurological

VIII JORNADA DE NUTRIÇÃO
CURSO DE NUTRIÇÃO UNIFAMETRO

disease?. **Immunity, inflammation and disease**, v. 9, n. 1, p. 48-58, Oct. 2020.

MARASCO, Giovanni et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 33, n. 3, p. e14104, 2021.

MENDES, B. S. *et al.* COVID-19 & SARS. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Coronavírus Brasil. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Painel Coronavírus**. [Brasília, DF]: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 04 abr. 2022.

NG, Siew C.; TILG, Herbert. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. **Gut**, v. 69, n. 6, p. 973-974, Apr. 2020.

PATEL, K. P. *et al.* Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 128, p. 104386, Apr. 2020.

SINGHAL, Tanu. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). **The indian journal of pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281-286, Mar. 2020.

TROISI, Jacopo et al. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 14, p. 1406, 2021.

VELAVAN, T. P.; M, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical medicine & international health**, v. 25, n. 3, p. 278, Mar. 2020.

VELIKOVA, Tsvetelina et al. Gastrointestinal mucosal immunity and COVID-19. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 30, p. 5047, 2021.

WONG, Sunny H.; LUI, Rashid NS; SUNG, Joseph JY. Covid-19 and the digestive system. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 35, n. 5, p. 744-748, Mar. 2020.

ZHANG, Wei et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 386-389, Feb. 2020.