

## MANIFESTAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS EXTRAPULMONARES CAUSADAS PELA COVID-19 EM HUMANOS

D. D. DE O. ARAÚJO<sup>1</sup>, H. K. C. OLIVEIRA<sup>2</sup>, J. DE O. MORAIS<sup>3</sup>, M. M. NÓBREGA<sup>4</sup>, P. DE C. SANTOS<sup>5</sup>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0081-9609><sup>5</sup>

[deldione1994@gmail.com](mailto:deldione1994@gmail.com)<sup>5</sup>

Submetido 04/11/2020 - Aceito 23/05/2021

DOI: 10.15628/holos.2021.11496

### RESUMO

O SARS-CoV-2 é o causador da COVID-19 e tornou-se a maior emergência de saúde pública do mundo. Inicialmente foi tratada como uma pneumonia, pois afetava os pulmões dos indivíduos infectados, contudo, com o avanço do conhecimento sobre a doença outras manifestações fisiopatológicas em órgãos distintos foram percebidas e à medida que os estudos avançam outras afecções são registradas. O presente trabalho tem como objetivo descrever as manifestações extrapulmonares da COVID-19, abordando diferentes locais como o sistema estomatognático, renal, gastrointestinal, cardiovascular e o nervoso. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados MEDLINE/pubmed, LILACS e no Google Scholar, utilizando os descritores: "Coronavirus Infections", "Cardiovascular System", "Oral Manifestations", "Urinary Tract",

"Digestive System Abnormalities" e "Neurologic Manifestations". Após aplicação dos critérios de inclusão, a busca resultou em 31 artigos incluídos. Os estudos mostraram que a infecção das células humanas ocorre através da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), e essa é uma possível explicação para o fato desse vírus afetar os mais diversos sistemas. Após analisar os estudos, percebeu-se que o vírus pode provar complicações como arritmias, insuficiência cardíaca, ulcerações orais, proteinúria, disfunção renal, encefalopatia, AVC, síndrome de Guillan-Barré, diarreia, náuseas, vômitos, complicações hepáticas e pancreáticas. É necessário que a equipe de saúde esteja capacitada para perceber sinais e sintomas para além do trato respiratório, uma vez que podem ser graves e dessa forma garantir uma melhor assistência à saúde dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Infecção; SARS-CoV-2; Odontologia; Órgãos.

### EXTRAPULMONARY PATHOPHYSIOLOGICAL MANIFESTATIONS CAUSED BY COVID-19 IN HUMANS

#### ABSTRACT

SARS-CoV-2 is the agent causing of COVID-19 and has become the world's largest public health emergency. Initially it was treated as a pneumonia because it affected the lungs of infected individuals, however, with the advance of knowledge about the disease, other pathophysiological manifestations in different organs were noticed and as the studies advance, other conditions are registered. The present study aims to describe the extrapulmonary manifestation of COVID-19, covering different locations such as the stomatognathic system, renal, gastrointestinal, cardiovascular and nervous systems. It is an integrative literature review, carried out in the MEDLINE / pubmed, LILACS and Google Scholar databases, using the descriptors: "Coronavirus Infections", "Cardiovascular System", "Oral

Manifestations", "Urinary Tract", " Digestive System Abnormalities "and" Neurologic Manifestations ". After applying the inclusion criteria, the search resulted in 31 articles included. Studies have shown that the infection of human cells occurs via the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), and this is a possible explanation for the fact that this virus affect several systems. After analyzing the studies, it is clear that the virus can prove complications such as arrhythmias, heart failure, oral ulcerations, proteinuria, renal dysfunction, encephalopathy, stroke, Guillan-Barré syndrome, diarrhea, nausea, vomiting, liver and pancreatic complications. It is necessary that the healthcare team is able to notice signs and symptoms beyond the respiratory tract, since they can be severe and thus guarantee better health care for patients .

**KEY-WORDS:** Infection; SARS-CoV-2; Dentistry; Organs.



## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, algumas autoridades de saúde informaram a incidência de pacientes com pneumonia de causa até então desconhecida, em Wuhan, província de Hubei, China (ZHU et al. 2019). No início de janeiro de 2020, foi relatado que se tratava de um novo vírus, posteriormente denominado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) e definido como o agente causal da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) (LUDWIG et al., 2020). A doença se disseminou rapidamente, com isso, em 30 de janeiro de 2020, Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que a epidemia de SARS-CoV-2 é uma emergência de saúde pública de interesse internacional, que voltou os olhos da comunidade científica para este fato (PHEIC) (WORLD – PHEIC 2020; OMS, 2020). E para se ter noção do impacto causado por este vírus, dados registrados no dia 17 de maio de 2021, apontam 162.773.940 casos de COVID-19 e 3.375.573 mortes (OMS, 2021).

Devido a elevada taxa de transmissibilidade, facilidade de infecção viral e reprodução no organismo, podem ocorrer diversas manifestações clínicas em um elevado número de pessoas, das quais podem se destacar em pacientes infectados com o SARS-Cov-2 a pneumonia, incluindo febre, tosse, falta de ar, mialgia ou fadiga, confusão, dor de cabeça, dor de garganta e hemoptise. No entanto, a infecção por SARS-Cov-2 pode resultar em outros sintomas, menos publicitados pela mídia, que acomete o sistema digestivo, sistema nervoso, o sistema cardiovascular, sistema renal (CHEN et al., 2020; HUANG et al, 2020), além da cavidade oral, com potenciais efeitos adversos sistêmicos (XU *et al.* 2020; BRANDÃO et al., 2020). Com isso, essa pesquisa teve como objetivo descrever quais são as principais manifestações sistêmicas extrapulmonares do novo coronavírus, abordando cada sistema de forma individualizada.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os primeiros surtos de coronavírus surgiram em 2003, na China e se espalhou para outros países (OMS, 2020). Esse vírus ocasiona a síndrome respiratória aguda (SARS), a principal preocupação está relacionada a sua rápida transmissão, que pode ocorrer através do ar por partículas de aerossóis, da saliva ou por superfícies infectadas (OMS, 2020). Outro aspecto relevante é que esse vírus tem fácil capacidade de sofrer mutações, como também da disseminação entre os animais e seres humanos e, neste sentido, a compreensão da sua dinâmica biológica, e de transmissão entre espécies é de suma importância para se conhecer seu potencial epidêmico/pandêmico e prever novos surtos (FEHR, 2015).

Dentre as seis espécies de coronavírus que acometem seres humanos, os quatro tipos mais prevalentes - 229E, OC43, NL63 e HKU1 – normalmente causam sintomas de resfriado comum em indivíduos imunodeprimidos. Já as outras duas, mais conhecidas, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e a síndromes respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) comprovadamente de origem zoonótica, causam síndrome respiratória aguda grave, estão sendo



associadas a doenças muitas vezes fatais, com elevada taxa de mortalidade e elevado potencial pandêmico (ZHU *et al.* 2019; CUI, LI & SHI 2019).

Estruturalmente o vírus é composto por ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, coberto por um envelope denominado de capsídeo que protege o vírus do meio. Estudos mostram semelhança entre as amostras de coronavírus encontradas em morcegos com o que infecta humanos, principalmente em relação ao modo como o vírus invade as células através de receptores presente na enzima conversora da angiotensina-2 (ECA-2) GUO, *et al.* (2020); ZHU, *et al.* (2019). A ECA-2 participa do sistema renina-angiotensina e tem como função a conversão de angiotensina I em angiotensina II, assim como também é responsável pela vasodilatação e por processos inflamatórios, está presente nos mais diversos órgãos, ela é considerada a porta de entrada do SARS-CoV-2 na infecção do corpo humano, ainda nesse processo de infecção a protease serina 2 transmembrana (TMPRSS2) ativa a proteína S (spike protein) presente no vírus, e assim ele se liga a receptores da ECA-2d e consegue acesso intracelular (HAMMING *et al.*, 2004; FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020). Por participar de mecanismos fisiológicos importantes, um desequilíbrio nas suas funções pode desencadear alterações em todos os sistemas (HAMMING *et al.*, 2004).

Um dos sistemas mais conhecidos que podem ser afetados pela COVID-19 é o cardiovascular, com destaque para os pacientes que apresentam problemas cardiovasculares pré-existentes, como doença arterial coronariana e hipertensão estão enquadrados no grupo de risco para complicações mais graves da doença, também são observadas lesões cardíacas em indivíduos saudáveis que podem surgir no decorrer da doença, levando a piora do prognóstico (LARSON *et al.*, 2020). Com isso, a COVID-19 ocasiona uma resposta inflamatória exagerada que afeta o sistema cardiovascular, podendo gerar miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda e morte súbita (MADJIID, SAFAVI-NAEINI, SOLOMON & VARDENY 2020).

Dentre outras disfunções, é observada a capacidade de provocar alterações no trato gastrointestinal (GI) pelo coronavírus, se manifestando clinicamente através de náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e dores abdominais, bem como alterações na função hepática e pancreática do infectado (SONG SU *et al.* 2020). Bem como efeitos neurológicos, como encefalopatia (PINNA, *et al.*; 2020), cefaleia (KARADAŞ *et al.*, 2020), ataxia, acidente vascular cerebral (AVC) associado a anticorpos antifosfolípidos e até mesmo síndrome de Guillain-Barré (SGB), são descritas nos estudos em indivíduos com COVID-19 (MUNHOZ, *et al.* 2020).

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cuja finalidade é unir e sintetizar o conhecimento teórico e o empírico. Além disso, é realizado baseado em evidências na área da saúde abordando um tema específico, com o objetivo de analisar os estudos já existentes e incentivar novos estudos (SOUZA, SILVA & CARVALHO 2010).



A busca na literatura foi realizada nas bases de dados: MEDLINE/pubmed, LILACS e no google scholar, utilizando os descritores em ciências da saúde no idioma inglês: “Coronavirus Infections”, “Cardiovascular system”, “Oral Manifestations”, “Urinary Tract”, “Digestive System Abnormalities” e “Neurologic Manifestations”, eles foram combinados utilizando o operador booleano “AND” para o cruzamento dos dados.

Foram incluídos artigos publicados em inglês, espanhol e português, compreendendo artigos publicados em 2020, foram utilizados os artigos com datas (mês) mais recente, os mesmo deveriam estar disponíveis na integra e gratuito que abordam a temática. Para a realização da revisão integrativa foram considerados estudos primários, relatos de caso e revisões da literatura. Artigos publicados como pôsteres ou textos curtos foram excluídos. O período de busca foi entre 30 de agosto e 13 de setembro de 2020.

No total foram encontrados 325 artigos, após a aplicação dos critérios de inclusão, obteve-se no total 31 estudos que foram utilizados nessa revisão integrativa. A busca foi realizada por dois pesquisadores independentes e os casos de discordâncias foram resolvidos por intermédio de um terceiro pesquisador.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1 abaixo, segue um fluxograma adaptado do método *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) para seleção dos artigos com a amostra final dos estudos selecionados. Após uma leitura prévia e análise dos artigos incluídos, os dados foram sintetizados e expostos em tabelas, dividida de acordo com o sistema em questão: Sistema Estomatognático (tabela 1), Sistema Renal (tabela 2), Sistema Gastrointestinal (tabela 3), Sistema Cardiovascular (tabela 4) e Sistema Nervoso (tabela 5).



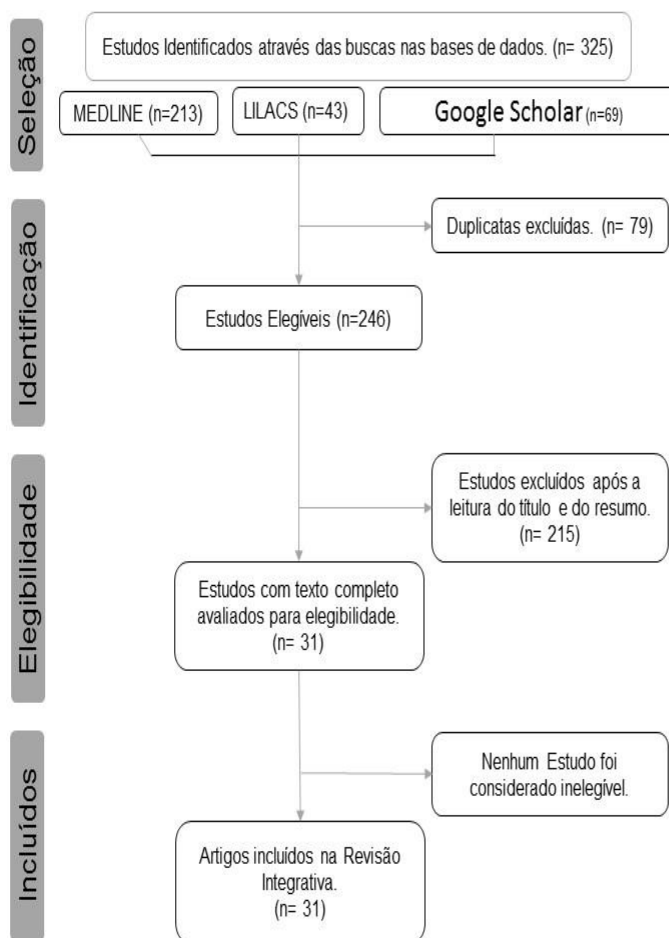


Figura 1: Fluxograma com a amostra final dos estudos selecionados adaptado do modelo PRISMA.

#### 4.1. SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO.

##### 4.1.1. Manifestações Orais

Amorim dos Santos et al. (2020) acredita que as lesões orais possam ser um resultado secundário à deterioração da saúde sistêmica, considerando a possibilidade de infecções oportunistas e as reações adversas ao tratamento.

Poucos estudos descrevem as manifestações orais decorrentes da COVID-19. A maioria dos estudos destacam a disgeusia como uma das principais queixas associadas ao SARS-CoV-2 (BRANDÃO et al., 2020; XU et al. 2020). Segundo Xu et al. (2020), as lesões se desenvolvem em locais da cavidade oral como epitélio da língua e tecido de glândulas salivares, conhecidos por expressar receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), aos quais o SARS-CoV-19 se liga.

Em um caso clínico relatado por Amorim dos Santos (2020), as principais lesões observadas foram placa branca e múltiplos pontos amarelados de úlceras em dorso de língua, lesões características do estágio final das lesões orais por infecção do herpes vírus simplex (HSV-1), também se observou uma intensa viscosidade da saliva, língua geográfica e candidíase (AMORIM

DOS SANTOS et al. 2020). Contudo, em uma série de casos com pacientes infectados, as manifestações orais apareceram concomitante a disgeusia e anosmia. As lesões orais seguiram dois padrões distintos, um com úlceras aftosas em pacientes jovens com casos mais leves, e outro com úlceras necróticas semelhantes a HSV-1 em idosos imunossuprimidos e com casos mais graves (BRANDÃO, et al. 2020).

**Tabela 1: Principais informações coletadas a respeito ao Sistema Estomatognático.**

Autor(es)/Ano	Título	Revista	Principais evidências
<b>Amorim dos Santos et al. (2020)</b>	Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?	International Journal of Infectious Diseases	Paciente apresentou como manifestações orais, herpes simples recorrente, candidíase e língua geográfica. Acredita-se que tais manifestações foram secundárias a deterioração sistêmica.
<b>Xu et al. (2020)</b>	High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa	International Journal of Oral Science	Os resultados demonstraram que o ACE2 se expressa na mucosa da cavidade oral.
<b>Brandão et al. (2020)</b>	Oral lesions in SARS-COV-2 infected patients: could the oral cavity be a target organ?	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology	Série de oito casos de pacientes infectados por COVID-19 com úlceras necróticas orais e ulcerações aftosas que afetam a língua, lábios, palato e orofaringe que se desenvolveram no início do curso da doença após o desenvolvimento de disgeusia.

Fonte: autoria própria

Ao analisar esses resultados em conjunto, pode-se observar padrões variados de manifestações orais, no entanto se destacou a presença de ulcerações em diferentes graus, neste sentido estes achados podem contribuir para uma maior segurança na tomada de decisão na prática clínica para o tratamento mais eficaz

## 4.2. SISTEMA RENAL

### 4.2.1. Manifestações Renais

Sobre o sistema renal, um estudo prospectivo que incluiu 701 pacientes com doença moderada ou grave mostrou que, 43,9% dos pacientes exibiram proteinúria e 26,7% hematuria na admissão hospitalar, enquanto cerca de 13% apresentavam níveis elevados de creatinina sérica, nitrogênio da ureia no sangue, ou ambos. Durante a hospitalização, a lesão renal aguda (LRA) ocorreu apenas em 5,1% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2. (CHENG, 2020). De acordo com



Martinez-Rojas et al. (2020), a LRA é pouco frequente no contexto de infecção por SARS-CoV-2, sendo de leve a moderada (5%). Nestes pacientes, as anormalidades renais mais comuns são subclínicas.

Tais estudos corroboram com Na et al. (2020), que observou em (4,5%) dos 66 pacientes com SARS-CoV-2, a presença de LRA. A hemodiálise foi realizada no paciente com LRA estágio 3 devido à função renal deteriorada. Após o acompanhamento, todos os 3 pacientes recuperaram a função renal normal. Em comparação com pacientes com COVID-19 leve, LRA (n = 3) ocorreu em pacientes com COVID-19 grave, dos quais tanto a relação proteína/creatinina quanto relação albumina/creatinina estavam marcadamente aumentados na urina.

Em estudo recente realizado por Diao et al. (2020), foi examinada a proteína do nucleocapsídeo viral no rim de pacientes post-mortem e descobriram antígenos do SARS-CoV-2 acumulados nos túbulos epiteliais renais, sugerindo que o SARS-CoV-2 infecta o rim humano diretamente, o que leva à disfunção renal e contribui para a disseminação viral no corpo.

**Tabela 2: Principais informações coletadas a respeito do sistema renal.**

Autor(es)/Ano	Título	Revista	Principais evidências
<b>Cheng et al. (2020)</b>	Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19	Kidney International	Na admissão, 43,9% dos pacientes apresentavam proteinúria e 26,7% tinham hematúria. Durante o período do estudo, a LRA ocorreu em 5,1% dos pacientes.
<b>Martinez-Rojas et al. (2020)</b>	Is the kidney a target of SARS-CoV-2?	American Journal of Physiology-Renal Physiology	Incidência considerável de muitas anormalidades renais associadas ao COVID-19, incluindo proteinúria, hematúria e lesão renal aguda.
<b>Na et al. (2020)</b>	Acute kidney injury and kidney damage in COVID-19 patients	Journal of Korean Medical Science	A lesão renal aguda (LRA) ocorreu em 3 (4,5%) dos 66 pacientes, e 1 paciente com LRA estágio 3 foi submetido à hemodiálise. Em pacientes com COVID-19 grave, a relação proteína/creatinina e a relação albumina/creatinina estavam marcadamente aumentadas na urina.
<b>Diao et al. (2020)</b>	Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection	MedRxiv	27,06% dos pacientes apresentavam insuficiência renal aguda (IRA). Os pacientes idosos e casos com comorbidades, desenvolveram IRA mais facilmente.

Fonte: autoria própria





Nesse contexto, é possível afirmar que as manifestações renais são complicações importantes da infecção por COVID-19, evidenciando-se os efeitos citopáticos do vírus nas células renais que podem causar LRA e disfunção renal, bem como levar ao dano.

### 4.3. SISTEMA GASTROINTESTINAL

#### 4.3.1. *Manifestações Gastrointestinais*

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), dentre os sintomas mais comuns apresentados pelos pacientes infectados pelo Covid-19, destaca o desenvolvimento de manifestações gastrointestinais, como a diarreia, podendo apresentar de forma isolada ou associada a manifestações no quadro respiratório, podendo se manifestar através de sintomas leves e com crescimento gradual e acentuado. Com isso, percebe-se a atenção ao rastreamento dos contatos e visualização das cadeias de tramitação, destacando a amplitude do aparecimento de manifestações clínicas atípicas para o novo vírus.

As manifestações clínicas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, disfunções no sistema digestivo e a desregulação nas funções hepáticas e pancreáticas podem ser resultado da presença do receptor viral ACE2 no trato digestivo, para as manifestações clínicas destacadas. A exemplificar as manifestações clínicas atípicas causadas pelo novo coronavírus (Covid-19), Tang, et al (2020) destaca em seu estudo a apresentação de alterações gastrointestinais provocadas pela doença, através de manifestações clínicas atípicas e a utilização de exames de imagem, podendo revelar graus de degeneração, necrose e descolamento das paredes intestinais, permitindo a realização de um diagnóstico diferencial da diarreia infecciosa comum, se manifestando em conclusão através da diarreia, dor abdominal, degeneração e espessamento das paredes.

Ao investigar manifestações clínicas do sistema gastrointestinal podem ser observadas o desenvolvimento de lesões hepáticas, ao considerarmos a fisiopatologia pelo vírus SARSCoV-2. Alterações na Bilirrubina, assim como em enzimas, alanina aminotransferase (ALT) e Aspartato transaminase (AST) foram observadas em 10% dos pacientes incluídos no estudo (PATEL, et al. 2020).

Além disso, Patel et al. (2020) elucidou em seu estudo, evidências de associação pelo vírus SARSCoV-2 com a possibilidade de causar danos as ilhotas pancreáticas, podendo verificar o aumento da glicose na corrente sanguínea. Com isso, é necessário direcionar estudos para verificar o risco da COVID-19 para pacientes com pré-disposição a desenvolver diabetes e/ou problemas gastrointestinais.





Tabela 3: Principais informações coletadas a respeito do sistema gastrointestinal.

Autor(es)/Ano	Título	Revista	Principais evidências
<b>Song Su et al. (2020)</b>	Envolvimento do sistema digestivo em COVID-19: manifestações, patologia, manejo e desafios	Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA	O SARS-CoV-2 pode ser capaz de infectar e replicar ativamente no trato GI. Além disso, a infecção gastrointestinal pode ser a primeira manifestação anterior aos sintomas respiratórios; pacientes que sofriam apenas de sintomas digestivos, mas sem sintomas respiratórios como manifestação clínica, também foram relatados.
<b>Jane Oba et al. (2020)</b>	Manifestações gastrointestinais e terapia nutricional durante a pandemia de COVID-19: um guia prático para pediatras	Instituto Israelita de Ensino e pesquisa Albert Einstein.	Os principais sintomas gastrointestinais que podem se manifestar em pacientes com COVID-19, são diarreia, anorexia, dor abdominal sangramento gastrintestinal.
<b>Ming Han Cha, Miguel Rigueiro, Dalbir S Sandhu (2020).</b>	Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review.	World Journal of Gastroenterology.	Os sintomas gastrointestinais mais comuns relatados são diarreia, náusea, vômitos e desconforto abdominal. Anormalidades na química do fígado são comuns e incluem a elevação da aspartato transferase, alanina transferase e total bilirrubina. Estudos demonstraram que o SARS-CoV-2 infecta o trato GI por meio de seu vírus receptor da enzima conversora de angiotensina II, que é expressa em enterócitos de o íleo e o cólon.
<b>Kishan P. Patel et al. (2020)</b>	Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19	Journal of Clinical Virology	Manifestações gastrointestinais, como diarreia, vômito, náusea e dor abdominal constituem sintomas clínicos relatado por pacientes com COVID-19. Além disso, foi notado a presença do RNA SARS-CoV-2 em material fecal.
<b>Lei Tang et al. (2020)</b>	Computed tomography (CT) intestinal alterations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from the imaging perspective: a case description	Quant Imaging Med Surg	A tomografia computadorizada constitui ferramenta clínica importante para o diagnóstico, além disso, permite diferenciar de uma diarreia infecciosa comum.

Fonte: autoria própria



Ao analisarmos os estudos encontrados, é possível verificar que as principais manifestações gastrointestinais, como perda de paladar, olfato, diarreia, náuseas e vômitos, constituem sintomas clínicos presentes ao desenvolvimento da infecção pelo COVID-19, além disso, verificou-se em alguns estudos a presença de lesões hepáticas e pancreáticas.

#### 4.4. SISTEMA CARDIOVASCULAR

##### 4.4.1. Manifestações Cardiovasculares

Para Gheblaw et al. (2020) a presença da ECA-2 no sistema gastrointestinal pode ser o local de entrada do vírus no corpo humano, fato esse que pode ser explicado pois os pacientes portadores de comorbidades, como hipertensão e diabetes apresentarem desequilíbrio intestinal, assim como os portadores de COVID-19.

Esses indivíduos portadores de comorbidades estão mais propensos a complicações, fato esse explicado pela presença de maiores quantidades de ECA-2, assim como também a presença excessiva da angiotensina II, deixando maiores quantidades desses livres (CAPPuccio & SIANI 2020). Contudo, segundo Liu, Blet, Smyth e Li (2020) o vírus pode competir com o receptor da ECA-2 fazendo com que a mesma não desempenhe seu papel na vasodilatação, na ação anti-inflamatória, como também não ocorre a conversão da angiotensina II em angiotensina I (1-7), ficando com níveis de angiotensina II elevados, podendo desencadear processos inflamatórios, constrição dos vasos e surgimento de trombos. Sendo assim, Agricola et al. (2020) e Nishiga, Wang, Han, Lewis e Wu (2020) afirmam que o processo de coagulação sendo comprometido pode ocasionar infarto do miocárdio e doença coronária obstrutiva subjacente ou a não obstrutiva. De acordo com Larson et al. (2020) a diminuição da oferta de oxigênio pode levar a injúria do miocárdio resultando em acidente vascular cerebral.

Nos exames laboratoriais é possível detectar fatores que podem indicar um piora do quadro. A linfopenia, ou seja, a redução dos linfócitos T CD4 + e CD8 + é um marcador importante do prognóstico da COVID-19, em suma, a normalização dos linfócitos está diretamente ligada a melhora do quadro (LIU et al., 2020).

Outro marcador importante é a troponina, o D dímero e peptídeos natriuréticos que podem ser liberados como resposta imune de forma prematura, por isso devem ser monitorados, já que podem indicar complicações no quadro clínico (CHEN, XU, ZHU & GE 2020; LIU et al., 2020; LOUNGANI et al., 2020; LONG, BRADY, KOYFMAN & GOTTLIEB 2020; LARSON et al., 2020; NISHIGA et al., 2020; PUNTMANN et al., 2020). Pecora et al. (2020) relata o caso de uma paciente com sintomas leves da doença, mas que após realizar um Ecocardiograma (ECG) a mesma apresentou taquicardia sinusal e desregulação atrioventricular, além disso também foi detectado elevação da troponina. No estudo publicado por Chen et al. (2020) quase metade dos pacientes em estado crítico possuíam elevação da troponina, e em relação ao D dímero sua elevação indicia que a lesão cardíaca pode ser ocasionada por microembolismo.



Mas para Liu et al. (2020) apenas uma pequena parcela dos infectados podem apresentar alguma manifestação cardíaca após a infecção, como a miocardite, a insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e arritmias, está última é a mais comum e pode afetar até metade dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTI), ainda segundo o autor a inflamação é o principal motivo para que isso ocorra. Os autores Loungani et al. (2020), Zhang et al. (2020), Nishiga et al. (2020), Chen et al. (2020) relataram que a ativação do sistema imunológico, leva a presença de macrófagos no tecido cardíaco, e posterior liberação de citocinas, para eles na lesão cardíaca os principais marcadores, são a interleucina-6, ferritina e proteína C. Em consonância, Agricola et al. (2020) expõe que a miocardite foi comprovada em laboratório, sendo reação inflamatória exagerada que ocasiona a “tempestade de citocinas” guiada por interleucinas, provocando o dano no sistema cardiovascular. Para Nishiga et al. (2020) a lesão cardíaca é um sinal de mal prognostica da doença. Também está relacionada a maior risco de óbito (SHI et al., 2020).

A respeito do uso dos inibidores do receptor de angiotensina, assim como os inibidores da enzima conversora de angiotensina eles devem ser continuados. (LOUNGANI et al., 2020; CAPPuccio et al., 2020).

Tabela 4: Principais informações coletadas a respeito do sistema cardiovascular.

Autor(es)/Ano	Título	Revista	Principais evidências
<b>Gheblawi et al. (2020)</b>	Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2.	American Heart Association.	A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) está relacionado ao mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula humana.
<b>Liu et al. (2020)</b>	The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System.	American Heart Association.	A presença de biomarcadores de troponina elevada e peptídeos natriuréticos devem ser monitorados visando introdução de tratamento precoce.
<b>Loungani et al. (2020)</b>	A care pathway for the cardiovascular complications of COVID-19: Insights from an institutional response.	American Journal.	As manifestações cardiovasculares são comuns nos pacientes com COVID-19, deixando claro a necessidade de uma abordagem clínica para esses enfermos.
<b>Cappuccio et al. (2020)</b>	Covid-19 and cardiovascular risk: Susceptibility to infection to SARS-CoV-2,	Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.	A mortalidade pela COVID-19 está relacionada a idade e a comorbidades. Em relação a portadores de doença CV, eles



	severity and prognosis of Covid-19 and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. An evidence-based viewpoint.		não devem descontinuar o uso de medicamentos inibidores da ECA ou ARB.
<b>Long et al. (2020)</b>	Cardiovascular complications in COVID-19.	The American Journal of emergency medicine.	A COVID-19 está relacionada a lesão cardíaca e a miocardite. Alguns medicamentos também podem ocasionar complicações cardíacas.
<b>Zhang et al. (2020)</b>	New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system.	Biomedicine & Pharmacotherapy.	O vírus da COVID-19 pode afetar todos os órgãos e ocasionar complicações sistêmicas.
<b>Agricola et al. (2020)</b>	Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19.	JACC: Cardiovascular Imaging.	O coração e o pulmão são órgãos centrais na COVID-19 e devem ser monitorados.
<b>Nishiga et al. (2020)</b>	COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives.	Nature Reviews Cardiology.	A proteína S e a ECA-2 estão relacionadas com a patogenicidade da COVID-19 e a característica de cada órgão define os fenótipos de COVID-19.
<b>Larson et al. (2020)</b>	Coronavirus Disease 2019 and the Cerebrovascular-Cardiovascular Systems: What Do We Know So Far?.	Journal of the American Heart Association.	O vírus da COVID-19 compromete o sistema cardiovascular e o cerebrovascular.
<b>Pecora et al. (2020)</b>	COVID-19 e coinvolgimento cardiaco: una presentazione inusuale. / [An unusual presentation of cardiac involvement during the COVID-19 pandemic].	Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore.	Caso clínico de um paciente cujo único sintoma cardiovascular foi o bloqueio atrioventricular reversível de alto grau.
<b>Chen et al. (2020)</b>	Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19.	Clinical investigations.	A COVID-19 gera complicações no sistema cardiovascular.



<b>Puntmann et al. (2020)</b>	Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).	JAMACardiology	Estudo realizado com 100 pacientes mostrou o envolvimento cardíaco expressivo em 78 deles.
<b>Shi et al. (2020)</b>	Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China.	JAMACardiology.	Injúrias ao sistema cardíaco foi detectado em pacientes hospitalizados na china.

Fonte: autoria própria

Ao conciliar os achados, percebe-se que ativação do sistema imune é a principal responsável pelos problemas cardiovasculares decorrentes da COVID-29, esses se não tratados podem ocasionar a morte do indivíduo. Além disso, sabe-se que através de exames complementares à procura de marcadores imunológicos é possível realizar o diagnóstico precoce, com isso, melhorar o prognóstico dos pacientes.

#### 4.5. SISTEMA NERVOSO

##### 4.5.1. Manifestações neurológicas

Dados de um grupo de pacientes de Wuhan, China, apontam que anormalidades neurológicas são evidenciadas em 36,4% dos pacientes hospitalizados Mao et al. (2020), dentre essas anormalidades destacam, cefaleia, encefalopatia, Acidente Vascular Cerebral e a Síndrome de Guillain-Barré.

Em um estudo realizado por Karadaş et al. (2020), achados neurológicos foram observados em 83 pacientes (34,7%). Febre foi o sintoma mais comum em pacientes com COVID-19 (33,1%). O neurológico mais comum o achado foi cefaleia (27,6%). A característica da dor de cabeça foi detectada geralmente bilateral, foi visto principalmente na frente e áreas posteriores da cabeça. Tal fato pode ser justificado, através de um estudo de Karadaş et al. (2017) relatando que citocinas como IL-6 são particularmente mediadores dolorosos na enxaqueca, e os níveis de IL-6 são significativamente maior em alguns pacientes com cefaleia.

Já a encefalopatia, Farhadian, et al. (2020) relatou a apresentação clínica e o curso da doença de uma mulher de 78 anos que apresentou estado mental alterado e atividade semelhante a convulsões e foi diagnosticada com encefalopatia associada à SARS-CoV-2, com anormalidades em seu líquido cefalorraquidiano. Esse caso condiz com o estudo de Helms, et al. (2020), uma série consecutiva de pacientes com a síndrome do desconforto respiratório agudo SDRA devido à infecção por SARS-CoV-2 foi associada a encefalopatia, agitação e confusão proeminentes e sinais do trato



corticoespinhal. Dois dos 13 pacientes submetidos à ressonância magnética cerebral tiveram um único AVC isquêmico agudo. Tal fato foi elucidado por Pinna, et al. (2020), em quem observou-se em um grupo de pacientes que alguns tinham síndrome da encefalopatia reversível posterior.

Sobre o AVC, foi relatado por Goldberg, et al. (2020), um caso de COVID-19 com AVC isquêmico agudo. Um homem de 64 anos deu entrada em um hospital com um acidente vascular cerebral (AVC) com sintomas de hemiparesia do lado esquerdo e falta de ar. Antes da internação, o paciente foi avaliado e diagnosticado com COVID-19. O paciente encontrava-se taquicárdico e hipertenso; demonstrou insuficiência respiratória hipoxêmica aguda progressiva rápida; e necessária intubação com ventilação mecânica. Uma TC de tórax revelou extensas opacidades em vidro fosco bilaterais, consistentes com síndrome do desconforto respiratório agudo devido a COVID-19. Isso evidencia o estudo de Hoffmann et al. (2020), mostrando que dano endotelial também pode desempenhar um papel na patogênese de isquemia cerebral em COVID-19 grave. Através de um mecanismo bioquímico, o SARSCoV-2 infecta as células por meio da ligação da proteína spike do vírus a os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).

E quanto a Síndrome de Guillain-Barré, estudos como o Tiet et al. (2020) relatou que um homem de 49 anos, na apresentação inicial ao pronto-socorro referia tosse e parestesia distal de membros inferiores, resultando em dificuldade de mobilização. Seus esfregaços orofaríngeos testaram positivo para SARS-CoV-2 em RT-PCR. Foi observado que o mesmo possuía severo disparo neurogênico com unidades motoras normais, sem atividade espontânea, indicando uma polineuropatia desmielinizante. Atendendo a todos os critérios para o diagnóstico final de síndrome de Guillain-Barré (SGB). Nesse contexto, observamos também que são vários os sintomas associados a SGB em pacientes com COVID-19. Outros fatores foram observados por Toscano et al. (2020) que a diplegia facial seguida por ataxia e parestesia com tetraplegia estava presente em um paciente incluído e entre cinco pacientes com diagnóstico de SGB após a infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR.

**Tabela 5: Principais informações coletadas a respeito do sistema nervoso.**

<b>Autor(es)/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Principais evidências</b>
<b>Karadaş et al. (2020)</b>	A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19	Neurological Sciences	Os achados neurológicos foram presentes em 83 de 239 pacientes (34,7%). O achado neurológico mais comum foi cefaleia (27,6%).
<b>Munhoz et al. (2020)</b>	Neurological complications in patients with	Arq. Neuro-Psiquiatr.	Um total de 43 artigos foram selecionados, desde sintomas mais comuns, como hiposmia e mialgia, até condições mais complexas, como doenças

	SARS-CoV-2 infection: a systematic review		cerebrovasculares, encefalopatias e síndrome de Guillain-Barré.
<b>Goldberg et al. (2020)</b>	Cerebrovascular Disease in COVID-19	American Journal of Neuroradiology	Relatamos um caso de COVID-19 com AVC isquêmico agudo. O relato inclui imagens do cérebro em vários pontos de tempo e angiografia por TC.
<b>Tiet et al. (2020)</b>	Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK	Bmj Journals	Paciente apresentou tosse e parestesia distal de membros inferiores com piora na semana anterior, resultando em dificuldade de mobilização. Os sintomas motores do paciente começaram a melhorar na primeira semana de administração de IVIG.
<b>Pinna et al. (2020)</b>	Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline	Journal of the Neurological Sciences	Um total de 50 pacientes. As manifestações neurológicas mais comuns foram encefalopatia, doença cerebrovascular, prejuízo cognitivo, convulsões, lesão cerebral hipóxica, disgeusia e anormalidades do movimento extraocular.
<b>Farhadian et al. (2020)</b>	Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19	BMC Neurology	Foi descrito uma mulher imunocomprometida de 78 anos que apresentou estado mental alterado após testemunhar atividade semelhante a convulsões em casa. Ela foi diagnosticada com infecção por SARS-CoV-2 e neuroinflamação associada. Foi encontrado um padrão único de inflamação no LCR

Fonte: autoria própria

Assim, ao analisar os estudos foi observado que as manifestações nervosas decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 podem trazer várias repercussões em todo o sistema nervoso, dentre elas a cefaleia, a encefalopatia, o AVC e a SGB. Outras alterações como convulsões e confusão mental foram observadas em associação aquelas outras manifestações nervosas já citadas.





## 5. CONCLUSÕES

As evidências mostram que as lesões orais podem ser uma consequência secundária a debilidade sistêmica do paciente, acometendo principalmente a região de dorso de língua com ulcerações. A proteinúria foi a principal manifestação renal destacada pelos autores e a lesão renal aguda foi pouco frequente, sendo de leve a moderada nos pacientes infectados. A infecção por SARS-Cov-2 pode levar à disfunção renal, contribuindo para a disseminação viral pelo corpo.

Os sintomas gastrointestinais se caracterizam como sinais clínicos comuns em pacientes com COVID-19, com diarreia, vômitos, náuseas e perda do paladar ou olfato, além de ser evidenciado disfunções hepáticas e/ou pancreáticas. O COVID-19 pode ocasionar problemas cardiovasculares, assim como agravar problemas pré-existentes, uma reação exagerada do sistema imune do indivíduo leva a liberação de citocinas e posterior lesão cardíaca, sendo as principais a miocardite, a insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e arritmias.

Outro fator importante é a presença dos marcadores interleucina-6, ferritina e proteína C esses devem ser monitorados. A elevação da troponina, do D dímero, dos peptídeos natriuréticos e a linfopenia estão associadas a complicações do quadro clínico. O uso dos medicamentos para controle da hipertensão não deve ser descontinuado.

Eventos neurológicos, como cefaleia, encefalopatia, AVC e Síndrome de Guillain-Barré acontecem em indivíduos com COVID-19, tendo como manifestação comum entre elas a cefaleia.

Compreender as disfunções que a infecção pela COVID-19 causa no organismo é fundamental para um melhor conhecimento acerca da doença, suas consequências, bem como, para se pensar em estratégias do seu enfrentamento, além de contribuir com mais informações e produção científica sobre o tema. Através deste estudo foi possível identificar as principais alterações extrapulmonares fisiopatológicas causadas pela COVID-19 no organismo, e considerando que na literatura os estudos estão mais voltados para a manifestações pulmonares, é notória a importância da compreensão dessas alterações causadas pelo vírus em distintos sistemas.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Ludwig, S., & Zarbock, A. (2020). Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesthesia and analgesia*, 131(1), 93–96. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004845>
- World Health Organization. IHR procedures concerning public health emergencies of international concern (PHEIC). Disponível em <http://www.who.int/ihr/procedures/pheic/en/>. Acessado em 29 de janeiro de 2020.
- Organização Mundial de Saúde (2021). Folha informativa COVID-19 – Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. Disponível em <https://covid19.who.int/>. Acessado em 17 de maio de 2021.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12, 8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>.
- Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, Prado-Ribeiro AC, Nesrallah ACFA, Prado GVB, Santos-Silva AR, Migliorati CA. (2020). Oral lesions in SARS-COV-2 infected patients: could the oral cavity be a target organ?, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.07.014>.
- World Health Organization (2020). Severe acute respiratory syndrome (SARS). Disponível em <https://www.who.int/csr/sars/en/>. Acessado em 03 de fevereiro de 2020).
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1282, 1–23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1).
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia



- in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.  
<https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637.  
<https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Figueiredo Neto, José Albuquerque de, Marcondes-Braga, Fabiana G., Moura, Lidia Zytinski, Figueiredo, André Melo e Silva de, Figueiredo, Viviane Melo e Silva de, Mourilhe-Rocha, Ricardo, & Mesquita, Evandro Tinoco. (2020). Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(6), 1051-1057. Epub July 03, 2020.  
<https://doi.org/10.36660/abc.20200373>
- Larson, A. S., Savastano, L., Kadirvel, R., Kallmes, D. F., Hassan, A. E., & Brinjikji, W. (2020). Coronavirus Disease 2019 and the Cerebrovascular-Cardiovascular Systems: What Do We Know So Far?. *Journal of the American Heart Association*, 9(13), e016793.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016793>
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*, 5(7), 831–840.  
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Pinna, P., Grewal, P., Hall, J. P., Tavarez, T., Dafer, R. M., Garg, R., ... & Patel, V. (2020). Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *Journal of the Neurological Sciences*, 116969.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116969>
- Karadaş, Ö., Öztürk, B., & Sonkaya, A. R. (2020). A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(8), 1991–1995. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04547-7>
- Munhoz, R. P., Pedroso, J. L., Nascimento, F. A., Almeida, S. M. D., Barsottini, O. G. P., Cardoso, F. E. C., & Teive, H. A. G. (2020). Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78(5), 290-300.  
<https://doi.org/10.1590/0004-282X20200051>



- Souza, Marcela Tavares de, Silva, Michelly Dias da, & Carvalho, Rachel de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. (2020) Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations?. *Int J Infect Dis.* 97:326-328. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.012>.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. (2020) Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 97: 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2?. (2020) *Am J Physiol Renal Physiol.* 318(6):F1454-F1462. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>.
- Na KR, Kim HR, Ham Y, Choi DE, Lee KW, Moon JY, Kim YS, Cheon S, Sohn KM, Kim J, Kim S, Jeong H, Jeon JW. (2020) Acute Kidney Injury and Kidney Damage in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 35(28):e257. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e257>.
- Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, Wang R, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Wu Y, Chen Y. (2020) Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection [Preprint]. *medRxiv.* 03.04.20031120. <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J. C., Turner, A. J., Raizada, M. K., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation research*, 126(10), 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>.
- Cappuccio, F. P., & Siani, A. (2020). Covid-19 and cardiovascular risk: Susceptibility to infection to SARS-CoV-2, severity and prognosis of Covid-19 and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. An evidence-based viewpoint. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 30(8), 1227–1235. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.013>
- Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*, 142(1), 68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
- Agricola, E., Beneduce, A., Esposito, A., Ingallina, G., Palumbo, D., Palmisano, A., Ancona, F., Baldetti, L., Pagnesi, M., Melisurgo, G., Zangrillo, A., & De Cobelli, F. (2020). Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *JACC. Cardiovascular imaging*, 13(8), 1792–1808. <https://doi.org/10.1016/j.icmg.2020.05.017>



- 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(9), 543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
- Chen, Q., Xu, L., Dai, Y., Ling, Y., Mao, J., Qian, J., Zhu, W., Di, W., & Ge, J. (2020). Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19. *Clinical cardiology*, 43(7), 796–802. <https://doi.org/10.1002/clc.23384>
- Loungani, R. S., Rehorn, M. R., Newby, L. K., Katz, J. N., Klem, I., Mentz, R. J., Jones, W. S., Vemulapalli, S., Kelsey, A. M., Blazing, M. A., Piccini, J. P., & Patel, M. R. (2020). A care pathway for the cardiovascular complications of COVID-19: Insights from an institutional response. *American heart journal*, 225, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.024>
- Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 38(7), 1504–1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
- Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, e203557. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Pecora, D., La Greca, C., Pezzotti, E., Botti, P., Campana, M., & Cuccia, C. (2020). COVID-19 e coinvolgimento cardiaco: una presentazione inusuale [An unusual presentation of cardiac involvement during the COVID-19 pandemic]. *Giornale italiano di cardiologia (2006)*, 21(8), 594–597. <https://doi.org/10.1714/3405.33891>.
- Zhang, Y., Geng, X., Tan, Y., Li, Q., Xu, C., Xu, J., Hao, L., Zeng, Z., Luo, X., Liu, F., & Wang, H. (2020). New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 127, 110195. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110195>
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Goldberg, M. F., Goldberg, M. F., Cerejo, R., & Tayal, A. H. (2020). Cerebrovascular Disease in COVID-19. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6588>
- Farhadian, S., Glick, L. R., Vogels, C. B., Thomas, J., Chiarella, J., Casanovas-Massana, A., ... & Fournier, J. (2020). Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01812>



- Tiet, M. Y., & AlShaikh, N. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK. *BMJ Case Reports CP*, 13(7), e236536. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-236536>
- Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Franciotta, D., Baldanti, F., Daturi, R., Postorino, P., Cavallini, A., & Micieli, G. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*, 382(26), 2574–2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Karadaş, Ö., Özön, A. Ö., Özçelik, F., & Özge, A. (2017). Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: A randomized comparative study. *Acta neurologica Scandinavica*, 135(4), 426–433. <https://doi.org/10.1111/ane.12692>
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M., & Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Cha, M. H., Regueiro, M., & Sandhu, D. S. (2020). Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World journal of gastroenterology*, 26(19), 2323–2332. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2323>.
- Patel, K. P., Patel, P. A., Vunnam, R. R., Hewlett, A. T., Jain, R., Jing, R., & Vunnam, S. R. (2020). Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 128, 104386. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104386>
- Tang, L., Cheng, X., Tian, C., Wang, R., Zhou, H., Wu, W., Yan, L., & Zeng, X. (2020). Computed tomography (CT) intestinal alterations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from the imaging perspective: a case description. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 10(5), 1145–1149. <https://doi.org/10.21037/qims.2020.04.09>
- Oba, J., Carvalho, W. B., Silva, C. A., & Delgado, A. F. (2020). Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. *einstein (São Paulo)*, 18, eRW5774. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020RW5774](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RW5774)





Su, S., Shen, J., Zhu, L., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Iacucci, M., Ng, S. C., Ghosh, S., Mao, R., & Liang, J. (2020). Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 13, 1-12.  
<https://doi.org/10.1177/1756284820934626>

#### COMO CITAR ESTE ARTIGO:

Araújo, D. D. de O., Oliveira, H. K. C., Morais, J. de O., Nóbrega, M. M., Santos, P. de C. (2021). Manifestações fisiopatológicas extrapulmonares causadas pelo covid-19 em humanos. *Holos*. 37(1), 1-23.

#### SOBRE OS AUTORES

##### D. D. DE O. ARAÚJO

Acadêmico do Curso de Odontologia da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN. Bacharel em Enfermagem pela Universidade Potiguar (UnP). Pós Graduado em Epidemiologia e Vigilância em Saúde - Faculdade do Leste Mineiro (FACULESTE). Mestrando do Programa de Pós Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente - Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ. E-mail: [deldione1994@gmail.com](mailto:deldione1994@gmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9910-1092>

##### H. K. C. OLIVEIRA

Acadêmica do Curso de Odontologia da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN. Departamento de Odontologia. E-mail: [hiully\\_karydja1995@hotmail.com](mailto:hiully_karydja1995@hotmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6845-4592>

##### J. DE O. MORAIS

Cirurgião Dentista. Departamento de Odontologia. E-mail: [julliermeoliveira@hotmail.com](mailto:julliermeoliveira@hotmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4410-8681>

##### M. M. NÓBREGA

Acadêmica do Curso de Odontologia da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN. Departamento do Odontologia. E-mail: [marilia\\_nnobrega@hotmail.com](mailto:marilia_nnobrega@hotmail.com)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3031-7397>

##### P. DE C. SANTOS

Graduado em Ciências Biológicas (UFRN), mestre e doutor em Bioquímica (UFRN), com pós-doutorado em Educação pelo Instituto de Educação da Universidade de Lisboa (IE-ULisboa). Docente e pesquisador da Universidade do Estado Rio Grande do Norte (UERN) do departamento de odontologia e do Mestrado Profissional em Ensino de Biologia em Rede Nacional (PROFBIO - UERN). E-mail: [pablocastro@uern.br](mailto:pablocastro@uern.br)  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0081-9609>

**Editor(a) Responsável:** Francinaide de Lima Silva Nascimento

**Pareceristas Ad Hoc:** CAIO COSTA E LENINA SILVA





