

Repercussões pancreáticas entre pacientes com COVID-19: revisão integrativa da literatura

Pancreatic repercussions among patients with COVID-19: integrative literature review

DOI:10.34117/bjdv8n11-351

Recebimento dos originais: 28/10/2022

Aceitação para publicação: 29/11/2022

Guilherme Gondim Weinberg

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Integrada Tiradentes (FITS-PE)

Endereço: Av. Barreto de Menezes, 738, Prazeres, Jaboatão dos Guararapes - PE,

CEP: 54410-100

E-mail: guilherme.gondim@soufits.com.br

Danilo Valter Gomes Peixoto

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Integrada Tiradentes (FITS-PE)

Endereço: Av. Barreto de Menezes, 738, Prazeres, Jaboatão dos Guararapes - PE,

CEP: 54410-100

E-mail: danilo.valter@soufits.com.br

Thayane Rose Cavalcante de Queiroz

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Integrada Tiradentes (FITS-PE)

Endereço: Av. Barreto de Menezes, 738, Prazeres, Jaboatão dos Guararapes - PE,

CEP: 54410-100

E-mail: thayane.rose@soufits.com.br

Ednara Pontes de Avelar Didier Uchôa

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Integrada Tiradentes (FITS-PE)

Endereço: Av. Barreto de Menezes, 738, Prazeres, Jaboatão dos Guararapes - PE,

CEP: 54410-100

E-mail: ednara.pontes@soufits.com.br

Tatiana de Paula Santana da Silva

Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco

Instituição: Faculdade Integrada Tiradentes (FITS-PE)

Endereço: Av. Barreto de Menezes, 738, Prazeres, Jaboatão dos Guararapes - PE,

CEP: 54410-100

E-mail: Tatianapss2@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Apesar dos achados importantes relacionados ao tropismo do vírus pelo pâncreas e da gravidade dessas repercussões dentre os pacientes, ainda não está claro na

literatura quais as principais alterações e diagnósticos comumente encontrados em pacientes que apresentam COVID-19 com sintomatologia pancreática. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA. A revisão foi conduzida nas bases de dados Pubmed, BVS e Elsevier. Foram incluídos estudos realizados com adultos de ambos os sexos e excluídas revisões, editoriais de pesquisa, cartas ao leitor ou comentários editoriais. O processo de busca e seleção foi conduzido por pares. **RESULTADOS:** De 131 estudos identificados apenas 07 foram incluídos. Houve predomínio de estudos descritivos com variabilidade de amostras não probabilísticas. Os principais sintomas gastrointestinais referenciados foram dor abdominal (localizada em fossa ilíaca direita e/ou difusa), náuseas, vômitos (de natureza não biliar) e/ou diarreia. Das repercussões pancreáticas percebeu-se a presença de pancreatite aguda que estava em cerca de 24% dos estudos incluídos na revisão, e foi visto que esses pacientes tinham a necessidade de oxigênio, por meio da ventilação mecânica ou cateter nasal. **CONCLUSÃO** pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, apresentaram alterações a nível pancreático, tinham elevada lipase sérica e a minoria citava aumento da amilase, além de alguns tenham tido o desfecho de pancreatite. Contudo, as pesquisas ainda continuam sendo inconclusivas e precárias de informações a respeito do tema, o que torna necessário a realização de novos estudos na área.

Palavras-chave: Pancreatite, pancreas, COVID-19.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the important findings related to the tropism of the virus by the pancreas and the severity of these repercussions among patients, it is still unclear in the literature which are the main changes and diagnoses commonly found in patients with COVID-19 with pancreatic symptoms. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review, conducted according to the PRISMA guidelines. The review was conducted in the Pubmed, VHL and Elsevier databases. Studies conducted with adults of both sexes were included and reviews, research editorials, letters to the reader, or editorial comments were excluded. The search and selection process was conducted by peers. **RESULTS:** Of 131 studies identified only 07 were included. There was a predominance of descriptive studies with non-probability sample variability. The main gastrointestinal symptoms reported were abdominal pain (localized in right iliac fossa and/or diffuse), nausea, vomiting (of non-biliary nature) and/or diarrhea. From the pancreatic repercussions it was noticed the presence of acute pancreatitis which was in about 24% of the studies included in the review, and it was seen that these patients had the need for oxygen, through mechanical ventilation or nasal catheter. **CONCLUSION** patients infected with SARS-CoV-2 virus, showed changes at the pancreatic level, had elevated serum lipase and the minority cited increased amylase, and some had the outcome of pancreatitis. However, research is still inconclusive and lacking in information on the subject, which makes further studies in the area necessary.

Keywords: Pancreatitis, pancreas, COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província de Wuhan, China, foi constatado o primeiro caso de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 causador da síndrome respiratória aguda grave,

amplamente conhecido como Coronavírus-19 (COVID-19) (CHMIELIK, 2021; TURCO, 2020; SRAN, 2021). Em pouco tempo o vírus se disseminou por mais de 100 países, tornando-se um grave problema de saúde pública mundial, visto que em um curto intervalo de tempo, a infecção já havia alcançado mais de 186 milhões de pessoas levando a aproximadamente mais de 4 milhões de óbitos de dezembro de 2019 até o dia 12 de julho de 2021 (OMS, 2021).

Dentre as manifestações clínicas clássicas, caracterizadas por tosse, dispneia e febre (FANG, 2021), várias pesquisas têm apontado a presença de sintomas extrapulmonares, como fadiga, mialgia e cefaleia (ALSHARIF, 2021; WEST, 2021; MESQUITA, 2021; CHUNG, 2021).

Particularmente outros desfechos considerados graves têm sido atribuídos a infecção por COVID-19, como exemplo um corpo substancial evidências que reportaram desfechos relacionados a doenças cardiovasculares, como miocardite, infarto do miocárdio, trombose microvascular; neurológicas, como neuroinflamação, neurodegeneração, depressão e AVC isquêmico; renais, como lesão renal aguda, doença renal crônica, falência renal e hepáticas, como lesão hepática com transaminite e lesão colangiocelular (GARG, 2021; TAJBAKSHI, 2021; MAHALAKSHMI, 2021; BITENCOURT, 2021; MAGRO, 2021; NARDO, 2021).

Nesse contexto, os relatos também evidenciam manifestações gastrointestinais incluindo a presença de dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia (JEELANI, 2021). Ademais, é possível ressaltar que o COVID-19 além de acarretar alterações nos órgãos já citados acima, também, teve estudos que mostraram alterações a nível pancreático, além de outros órgãos que sofrem com consequências advindas dessa infecção (PATEL, 2020).

Embora as lesões pancreáticas tenham etiologias bem conhecidas, o vírus SARS-CoV-2 tem demonstrado ser um patógeno emergente que complica as lesões pancreáticas (WIFI, 2021), apesar de a maioria dos casos relatados terem sido, até agora, de apresentação de sintomas pancreáticos leves (WIFI, 2021).

Sobre as possíveis correlações, os estudos demonstram que o vírus SARS-CoV-2 parece ter um tropismo com os receptores ECA2, presentes nas células das ilhotas do podendo ocasionar lesão pancreática (PANDANABOYANA, 2021). Além disso, essas alterações enzimáticas apontam também para um possível quadro de pancreatite aguda que segundo a classificação de Atlanta pode ser diagnosticada quando tiver dois dentre três dos critérios estabelecidos: 1- dor abdominal característico de pancreatite; 2- níveis

elevados de enzimas pancreáticas (lipase ou amilase) no mínimo três vezes acima do valor de referência; 3- achados radiológicos (RAMSEY, 2021).

Apesar dos achados importantes relacionados ao tropismo do vírus pelo pâncreas e da gravidade dessas repercussões dentre os pacientes, ainda não está claro na literatura quais as principais alterações e diagnósticos comumente encontrados em pacientes que apresentam COVID-19 com sintomatologia pancreática.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada de acordo com as diretrizes da Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses-PRISMA (BRASIL, 2014). A pergunta de pesquisa incluiu a estratégia PICO (AROMATARIS et al., 2017), cujo acrônimo representa: Paciente (P), Intervenção (I), Contexto (Co) e foi definida por: “Quais as repercussões pancreáticas associadas com a COVID-19?”. A revisão foi conduzida nas bases de dados Pubmed, BVS e Elsevier. Foram utilizadas os descritores cadastrados no Imesh, COVID-19”, “pâncreas” e “pancreatite” combinadas entre si a partir do operador lógico “AND”.

Os critérios de inclusão para os estudos envolveram: 1- Estudos de relato de caso, série de casos e, também, estudos observacionais; 2- Estudos realizados com adultos de ambos os sexos; 3- Estudos publicados no ano de 2021; 4- Que evidenciassem o método diagnóstico RT-PCR para SARS-CoV-2; 5- Publicado nos idiomas inglês, espanhol ou português. Foram excluídos: 1- Estudos repetidos em base de dados; 2- Amostras com pacientes com doenças pancreáticas pré-existentes; 3- Revisão sistemática, editoriais de pesquisa, cartas ao leitor ou comentários editoriais.

O processo de busca e seleção foi conduzido por pares e reuniões de consenso foram conduzidas com um terceiro pesquisador sênior para redução das discrepâncias e inclusão dos estudos, reduzindo o risco de viés metodológico de entrada dos artigos.

Na etapa inicial da análise foi realizada a leitura dos títulos e resumos, seguido da leitura crítica do texto na íntegra daqueles estudos considerados possivelmente elegíveis.

Para construção dos quadros de resultados foram extraídas as seguintes informações: País onde foi realizado o estudo, tamanho amostral, faixa etária, critérios de inclusão e exclusão, tempo de internamento, sintomas respiratórios na admissão, sintomas gastrointestinais, evolução clínica e repercussões pancreáticas.

3 RESULTADOS

De um total de 131 estudos, ao final foram incluídos apenas 11 por atenderem todos os critérios de inclusão (FIGURA 1).

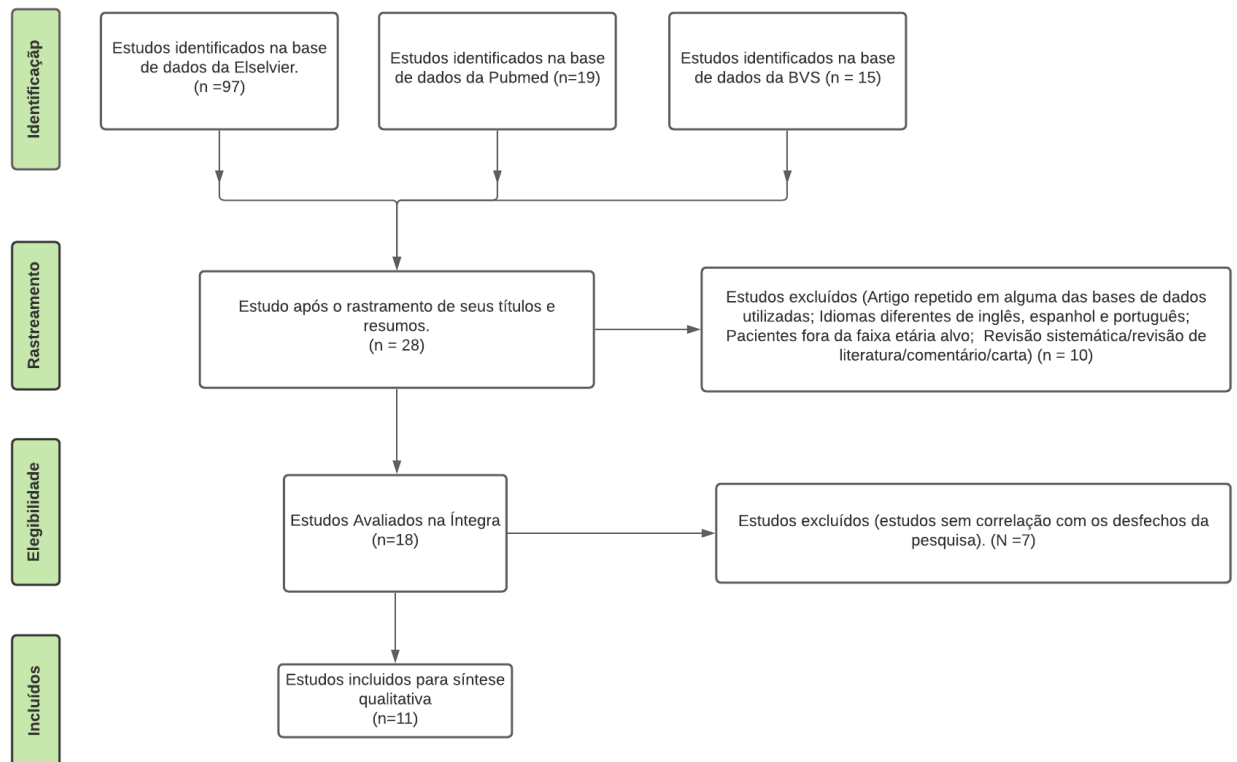


Figura 1: Fluxograma de sistematização dos estudos incluídos nessa revisão

Dessa forma, percebeu-se que a grande maioria (7) foi realizada nos EUA seguido da Itália e Alemanha. Houve grande variação quanto ao tamanho da amostra entre os estudos oscilando de 13 a 1896 pacientes acompanhados, com exceção de três relatos de casos que foram incluídos. Dentre os desenhos de estudo, observou-se que houve um grande quantitativo de estudos, como coorte, caso controle, retrospectivos e, também, relato de caso (Quadro 1).

Quadro 1- Panorama geral dos artigos incluídos na revisão, de acordo com autores, país, tipo de estudo, número amostral e faixa etária alvo.

N ^a	Autores e ano de publicação	País	Tipo de Estudo	Número Amostral	Faixa Etária
1.	Ivan Tomasi, Luca Scott, Jack Cullen	EUA	Relato de Caso	1	Homem, 31 anos

2.	Awais Ahmed, Jason C.Fisher, Mark B.Pochapin	EUA	Estudo de caso controle	992	18+
3.	Suresh Kumar Nayudu, Jasbir Makker, Haozhe Sun, Dongmin Shin, Sharon Renner, Syeda H. Salman, Nikhitha Mantri, Maleeha Zahid, Sudharshan Reddy Gongati, Sridhar Chilimuri,	EUA	Estudo Retrospectivo	900	18+
4.	Ankur Patel, Troy Sanders, Sujay Alvencar, Alyssa Y. Choi, Jade Law, Janaki Shah, Karishma Patel, Michelle Nguyen, Taliha Yasin, Daniel M. Kim, Preeti Prakash, Tahnee K. Sidhu, Padmavathi Srivoleti, Kirtan Chauhan, Simcha Weissman, Erik A. Holzwanger, Rohit Dhingra, Aaron Dickstein, Nimisha K. Parekh, James H. Tabibian, Osama Altayar, Matthew A. Ciorba, Jessica X. Yu, Lea Ann Chen, Liu Yang, Berkeley N. Limketkai,	EUA	Estudo Retrospectivo	1896	18+
5.	Zaid Imam, Inayat Gill, Bana Antonios, Andrew Aneese, Guarav Kakked, Faisal Kamal, Bara El Kurdi, Alexandra Halalau,	EUA	Estudo Retrospectivo	301	-
6.	Raffaele Pezzilli, Stefano Centanni, Michele Mondoni	Itália	Estudo observacional	110	18+
7.	Muhammad Abrar Jeelani, Hafiz; Sheikh, Muhammad Mubbashir; Samuel, Shirly Susan; Omotosho, Yetunde Bernice; Sharko, Artem; Albetar, Rami.	-	Relato de caso	1	24 anos

É importante pontuar que os estudos relataram que dentre os principais sintomas gastrointestinais, os pacientes apresentaram dor abdominal, náuseas, vômitos e/ou diarreia, sejam eles isoladamente ou em conjuntos. Além disso, os vômitos apresentados foram, na sua maioria, de natureza não biliosa, quanto às dores abdominais, foi possível inferir que algumas eram bem localizadas, a exemplo da dor na fossa ilíaca direita apresentada por alguns pacientes ou, até mesmo, difusa (Quadro 2).

Quadro 2 – Distribuição dos resultados dos artigos de acordo com o método de confirmação diagnóstica da COVID-19, Ambiente de evolução clínica, sinais e sintomas gastrointestinais apresentados, principais repercussões pancreáticas apresentadas e principais conclusões dos autores relacionadas ao comprometimento pancreático dos pacientes.

Nº	Método de confirmação diagnóstica COVID-19	Evolução clínica	Sintomas gastrointestinais	Repercussões pancreáticas	Conclusão
1.	RT-PCR	Enfermari a	Dor na fossa ilíaca direita associada a vômitos biliosos	Pancreatite Heterotópica Pancreatite Aguda	Levantamos a hipótese de que a presença simultânea de pancreatite heterotópica e infecção por COVID-19 em nosso paciente pode não ser um achado coincidente.
2.	RT-PCR	UTI	Dor abdominal e diarreia	Lesão pancreática. Hiperlipasemia	Há alta prevalência de hiperlipasemia sem pancreatite clínica na doença COVID-19.
3.	RT-PCR	Enfermari a	Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia	ECA-2; Hiperlipasemia	A hiperlipasemia em pacientes com COVID-19 não foi associada a curso hospitalar prolongado, necessidade de ventilação mecânica
4.	RT-PCR	UTI	Náuseas, vômitos, Diarréia e Dor abdominal	ECA-2; Hiperlipasemia	Há uma variabilidade significativa na prevalência de sintomas gastrointestinais associados a COVID-19 nos Estados Unidos
5.	RT-PCR	UTI	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos.	Hiperlipasemia. Pancreatite Aguda	Pancreatite aguda em pacientes com COVID-19 são raros, enquanto a hiperlipasemia é comum.
6.	Anticorpo: IgM-IgG	UTI	Náuseas/ Vômitos/ Diarréia	Aumento de lipase e amilase	A amilase sérica está mais frequentemente elevada do que a lipase sérica
7.	-	-	Dor abdominal, náuseas, vômitos,	Aumento de lipase, aumento	-

			fezes amolecidas, dor epigástrica e sensibilidade à palpação profunda	de líquido na área peripancreática	
--	--	--	---	------------------------------------	--

Além dos sintomas gastrointestinais supracitados, foram evidenciadas nas pesquisas algumas alterações pancreáticas, sejam elas de níveis estruturais ou, ainda, enzimáticas. Dentre essas alterações, percebeu-se a presença de pancreatite aguda que estava em cerca de 24% dos estudos incluídos na revisão, e foi visto que esses pacientes tinham a necessidade de oxigênio, por meio da ventilação mecânica ou cateter nasal.

Dentre as complicações, houve um consenso importante entre as pesquisas, de que taxas elevadas da enzima pancreática lipase, estavam relacionadas a um pior prognóstico. Entretanto, em menor quantidade de estudos, também, foi relatado aumento da enzima amilase pancreática.

Apesar dos achados indicarem possíveis correlações entre a infecção por COVID-19 e a presença de lesões pancreáticas, os autores destacaram que os pacientes não desenvolveram sinais típicos de pancreatite aguda. Adicionalmente é válido ressaltar que esses achados foram encontrados, em sua grande maioria, nos pacientes considerados graves com a necessidade de encaminhamento para Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

4 DISCUSSÃO

A partir da leitura dos artigos, é notório perceber que os EUA foi o país que apresentou o maior número de pesquisas realizadas. Isso se deve a uma elevada disposição de recursos, uma vez que se trata de uma grande potência mundial (BBC, 2021). Além disso, tendo em vista ser a maior democracia, a coleta dos dados e a sua divulgação em relação a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 são realizadas com uma maior transparência (BLAUER, 2021). Outro ponto importante que contribui para os vastos estudos realizados nos EUA é o fato de ser um dos epicentros da pandemia com mais de 34 milhões de casos confirmados e 605 mil óbitos (OMS, 2021).

São diversos os fatores que colaboram para a condução da pesquisa em pacientes com COVID-19, visto que é uma doença nova e de difícil controle, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 possui uma alta capacidade de transmissibilidade (BULFONE, 2021). Dentre esses fatores, tem-se o desfecho final do paciente, pois é perceptível que muitos vão a óbito antes do término da pesquisa (BRASIL, 2020). Além disso, tem a presença de intercorrências por reflexos de tratamentos clínicos sem efetividades consolidadas e

desistência da pesquisa, afetando o quantitativo de amostra final do estudo (BRASIL, 2021). Por essa razão, é notório a variação no quantitativo de pacientes nas diferentes pesquisas incluídas.

É possível perceber que todos os estudos analisados foram descritivos, o que justifica por se tratar de uma doença mundialmente estudada (ADIL, 2021) e, nesse sentido apesar de serem considerados estudos menos elaborados, são fundamentais para compreensão iniciais e levantamento de novas hipóteses de estudo. (CALDEIRA et al., 2018).

Da confirmação diagnóstica de infecção por COVID-19, todos os estudos utilizaram como método o exame de RT-PCR. Segundo Trindade e Fortes (2021) constitui-se como uma técnica robusta, bem protocolada e aceita pela comunidade médica, considerada o 'padrão ouro' do diagnóstico da COVID-19, além de ser usada para quantificar a carga viral antes mesmo da manifestação dos sintomas. (WOTTRICH et al., 2021)

Entre as pesquisas incluídas, houve consenso e correlação entre a presença de sinais e sintomas gastrointestinais associados a pacientes com quadro de infecção por COVID-19. Para CHEUNG e colaboradores (2020). Essa correlação se deve ao fato de que uma vez que o trato gastrointestinal tem receptores ECA-2, sendo eles mais presentes no intestino delgado, especificamente, nos enterócitos que estão localizados na sua região proximal e distal. Esses receptores são os responsáveis pela modulação do processo inflamatório intestinal, o que permite o vírus SARS-CoV-2 a promover alterações fisiológicas e, conseqüentemente, o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, visto que o vírus tem uma afinidade por esses receptores.

Como mencionado acima, essa afinidade do vírus SARS-CoV-2 pelos receptores ECA2 é notado, também, nas células acinares pancreáticas, o que contribui para modificações do órgão decorrentes desse vírus (ADIL, 2021). Somando a isso, houve a apresentação de uma provável chance de lesão pancreática pertencente a essa relação (RAMSEY, 2021, PATEL, 2020; JEELANI, 2021). Dentre essas alterações, foi constatado a pancreatite aguda, repercutindo em alterações enzimáticas, como o quadro de hiperlipasemia e hiperamilasemia.

Foi identificado que as partículas virais acometem de início o trato respiratório, e posteriormente infectam as demais células, provocando assim a produção de tempestades de citocinas no corpo (GUO, 2020), assim, justificando o estado grave dos pacientes com

a COVID-19. Com isso, é possível inferir a relação de que a maioria pacientes com repercussões pancreáticas necessitam de oxigênio (IMAM, 2021).

Adicionalmente foi possível identificar algumas repercussões pancreáticas entre os pacientes diagnosticados com a infecção do vírus SARS-CoV-2 se mostrou interessante. Entretanto, esperávamos outro desfecho com um maior espectro de pesquisas que demonstrassem uma correlação entre essas repercussões e o vírus SARS-CoV-2. Houve limitações importantes como a busca de estudos apenas em inglês, espanhol e português, além da exclusão de estudos com pacientes que apresentam patologias pancreáticas prévias.

5 CONCLUSÃO

Baseado em grande parte dos estudos, foi possível analisar que os pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, diagnosticados a partir do método RT-PCR, que apresentaram alterações a nível pancreático, tinham elevada lipase sérica e a minoria citava aumento da amilase, além de alguns tenham tido o desfecho de pancreatite. Ademais, notou-se a presença de sintomas gástricos sendo bem prevalentes. Contudo, as pesquisas ainda continuam sendo inconclusivas e precárias de informações a respeito do tema, o que torna necessário a realização de novos estudos na área.

REFERÊNCIAS

“Expert Forum #1: Leading with Data Summary”. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, <https://coronavirus.jhu.edu/pandemic-data-initiative/news/leading-w>

[ith-data-for-future-health-crises](#). Acessado 27 de julho de 2021.

United States of America: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int>. Acessado 27 de julho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Conitec. Brasília, 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileiras_COVID_Capitulo_2_CP_37>. Acessado 26 Julho de 2021.

CALDEIRA, Adrian Lucca Guimarães et al. Estudos Epidemiológicos–Conceitos Gerais. **Descomplicando**, p. 15. 2018

Cheung, Ka Shing, et al. “Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-Analysis”. *Gastroenterology*, vol. 159, nº 1, julho de 2020, p. 81–95. *DOI.org (Crossref)*, doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065.

Bulfone, Tommaso Celeste et al. “Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review.” *The Journal of infectious diseases* vol. 223,4 (2021): 550-561. doi:10.1093/infdis/jiaa742. Acessado 27 de julho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ciência e Tecnologia frente à pandemia. Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade. 2020. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/182-corona#_edn1>. Acessado 25 julho de 2021.

Adil, Md Tanveer et al. “SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19.” *Postgraduate medical journal* vol. 97,1144 (2021): 110-116. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138386. Acessado 24 julho de 2021.

Aromataris, E., & Munn, Z. (Eds.). (2017). *Joanna Briggs Institute reviewers manual*. Adelaide: The Joanna Briggs Institute. Retrieved from <https://wiki.joannabriggs.org/display/MANUAL/JB|+Reviewer%27s+Manual>

Guo, Yan-Rong, et al. “The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status”. *Military Medical Research*, vol. 7, março de 2020, p. 11. *PubMed Central*, doi:10.1186/s40779-020-00240-0. Acessado 26 julho de 2021.

“Serum Lipase Elevations in COVID-19 Patients Reflect Critical Illness and Not Acute Pancreatitis”. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, abril de 2021. www.sciencedirect.com, doi:10.1016/j.cgh.2021.04.019. Acessado 23 julho de 2021.

Patel, Kishan P et al. “Manifestações gastrointestinais, hepatobiliares e pancreáticas de COVID-19.” *Journal of Clinical Virology: a publicação oficial da Pan American Society*

for *Clinical Virology* vol. 128 (2020): 104386. doi: 10.1016 / j.jcv.2020.104386. Acessado 11 julho de 2021.

Chmielik, Ewa, et al. “COVID-19 Autopsies: A Case Series from Poland”. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, vol. 88, n° 1, 2021, p. 78–87. *PubMed*, doi:10.1159/000512768. Acessado 17 julho de 2021.

Sran, K., et al. “COVID-19 in Kidney Transplant Patients From a Large UK Transplant Center: Exploring Risk Factors for Disease Severity”. *Transplantation Proceedings*, vol. 53, n° 4, maio de 2021, p. 1160–68. *PubMed*, doi:10.1016/j.transproceed.2020.11.007. Acessado 23 julho de 2021.

Iman, Zaid., et al. Fr304 hyperlipasemia does not confer worse clinical outcomes in a retrospective cohort of novel coronavirus (covid-19) patients. *Gastroenterology*, vol. 160, n° 6, maio de 2021, p. S-S-292. *www.sciencedirect.com*, doi:10.1016/S0016-5085(21)01421-9. Acessado 25 julho de 2021. Acessado 20 julho de 2021.

Pandanaboyana, S. “Exploring Koch’s postulate for SARS-CoV-2-induced acute pancreatitis: is it all about the ACE?” *British Journal of Surgery*, n° znab178, julho de 2021. *Silverchair*, doi:10.1093/bjs/znab178. Acessado 15 julho de 2021.

Alsharif, W, and A Qurashi. “Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review.” *Radiography (London, England : 1995)* vol. 27,2 (2021): 682-687. doi:10.1016/j.radi.2020.09.010. Acessado em 11 julho de 2021.

da Rosa Mesquita, Rodrigo et al. “Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review.” *Wiener klinische Wochenschrift* vol. 133,7-8 (2021): 377-382. doi:10.1007/s00508-020-01760-4. Acessado 16 julho de 2021.

Bitencourt, Mariá Romanio, et al. “Predictors of violence against health professionals during the COVID-19 pandemic in Brazil: A cross-sectional study”. *PLoS ONE*, vol. 16, n° 6, junho de 2021, p. e0253398. *PubMed Central*, doi:10.1371/journal.pone.0253398. Acessado 15 julho de 2021.

Magro, Bianca, et al. “Predicting in-hospital mortality from Coronavirus Disease 2019: A simple validated app for clinical use”. *PLoS ONE*, vol. 16, n° 1, janeiro de 2021, p. e0245281. *PubMed Central*, doi:10.1371/journal.pone.0245281. Acessado 23 julho de 2021.

Chung, Jee Young et al. “COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view.” *Advanced drug delivery reviews* vol. 170 (2021): 1-25. doi:10.1016/j.addr.2020.12.011. Acessado 16 julho de 2021.

Fang, Wanyi et al. “The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies.” *Free radical biology & medicine* vol. 163 (2021): 153-162. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.008. Acessado 23 julho de 2021.

De Nardo, Maria Chiara, et al. “Impact of joint management of a COVID-19 mother and her newborn on the virus transmission: a case report”. *Virology Journal*, vol. 18, junho de 2021, p. 130. *PubMed Central*, doi:10.1186/s12985-021-01598-w. Acessado 18 julho de 2021.

Tajbakhsh, Amir, et al. "Age-Specific Differences in the Severity of COVID-19 Between Children and Adults: Reality and Reasons". *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1327, 2021, p. 63–78. *PubMed*, doi:10.1007/978-3-030-71697-4_5. Acessado 20 julho de 2021.

Muhammad Abrar Jeelani, Hafiz, et al. "Pancreatite aguda em paciente com COVID-19 após a resolução dos sintomas respiratórios". *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, vol. 9, janeiro de 2021, p. 232470962110247. DOI.org (Crossref), doi: 10.1177 / 23247096211024773. Acessado 21 julho de 2021.

Garg, Ankita et al. "Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients." *European journal of heart failure* vol. 23,3 (2021): 468-475. doi:10.1002/ejhf.2096. Acessado 22 julho de 2021.

Mahalakshmi, Arehally M et al. "Does COVID-19 contribute to development of neurological disease?." *Immunity, inflammation and disease* vol. 9,1 (2021): 48-58. doi:10.1002/iid3.387. Acessado 23 julho de 2021.

West, Jack et al. "A case of COVID-19 reinfection in the UK." *Clinical medicine (London, England)* vol. 21,1 (2021): e52-e53. doi:10.7861/clinmed.2020-0912. Acessado 23 julho de 2021.

Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res.* 2020 Dec;196:143-151. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.039. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32871306; PMCID: PMC7451195. Acessado 25 julho de 2021.

Wifi, Mohamed-Naguib et al. "COVID-induced pancreatitis: case report." *The Egyptian journal of internal medicine* vol. 33,1 (2021): 10. doi:10.1186/s43162-021-00039-y. Acessado 20 julho de 2021.

WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>. Acessado 27 de julho de 2021.

WOTTRICH, Karline Drieli et al. RT-PCR: importância e limitações no diagnóstico da covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 85067-85075, 2021.