



Análise bibliométrica sobre acometimento e frequência da COVID-19 no sistema orgânico humano.

Vinicius de Castro Dellamura¹, Fernando Batigalia², Adilia Maria Pires Sciarra³

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

INTRODUÇÃO: A COVID-19 é uma virose zoonótica que teve origem em Wuhan em dezembro de 2019. O sintoma inicial foi o aparecimento de severos casos de pneumonia repentinamente. Contudo, a infecção pelo SARS-CoV-2 resulta, igualmente, em múltiplos acometimentos patológicos extrapulmonares, implicando consequências nos mais variados sistemas biológicos. **OBJETIVOS:** Tendo em vista tal abrangência da doença e a vertiginosa disseminação internacional, implicando danos tanto humanos como socioeconômicos, atrelados à expressiva abrangência no sistema do corpo humano; este estudo visou elaborar uma análise bibliométrica que avalie os sistemas do corpo humano afetados pela doença por meio de busca de artigos mais citados na literatura. **MATERIAL E MÉTODOS:** Compilou-se, a partir da base de dados da *Web of Science (WoS) Core Collection*, os artigos mais citados e selecionados por palavras-chave no idioma inglês que relatassem os acometimentos da COVID-19 nos sistemas do corpo humano. A partir disso, foram investigados os termos referentes a cada sistema em associação com os seus respectivos órgãos a partir de uma análise bibliométrica, excluindo aqueles que não estavam correlacionados com o contexto da COVID-19. Por fim, foram elaborados gráficos para se estabelecer, quantitativamente, a ocorrência do acometimento da doença em cada sistema afetado. **RESULTADOS:** Foi elaborada uma relação quantitativa sistemática pela técnica da bibliometria por meio do levantamento destes termos, que resultou em uma disposição, selecionada pelas quantidades de citações válidas, em ordem decrescente: o respiratório (24,20%), cardiovascular (22,92%), nervoso/sensorial (15,53%), urinário (11,29%), digestório (10,52%), linfático/imune (8,13%), locomotor (2,89%), endócrino (2,38%), tegumentar (1,62%) e, o sistema reprodutivo (0,47%). **CONCLUSÃO:** Dentre os sistemas que compõem o sistema orgânico humano, seu grau de acometimento por COVID-19, em ordem decrescente, corresponde aos sistemas respiratórios, cardiovasculares, nervosos/sensoriais, urinários, digestórios, linfáticos/imunes, locomotores, endócrinos, tegumentares e reprodutivos. Cada um destes sistemas detém peculiaridades relacionadas à fisiopatologia e à sintomatologia da infecção por COVID-19, que, deste modo, se apresenta como uma doença multissistêmica que afeta, de modo distinto, cada um dos sistemas do corpo humano.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Acometimento, Frequência, Sistema Orgânico Humano, Bibliometria.

Bibliometric analysis on the involvement and frequency of COVID-19 in the human organic system.

ABSTRACT

INTRODUCTION: COVID-19 is a zoonotic virus disease that has had its origin in Wuhan in December 2019. Its early symptom was the occurrence of harsh abrupt cases of pneumonia. Nevertheless, the SARS-CoV-2 infection results also in a wide variety of extra pulmonary pathological manifestations, causing repercussions on the most variables biological systems. **OBJECTIVES:** Considering the disease's influence and increased international dissemination, which implicates both human and socioeconomic damages linked to its expressive clinical and systematic reach; this study aims at developing a bibliometric analysis that measures the systems of the human body affected by the disease through searching of the most cited articles on the literature. **MATERIAL AND METHOD:** It was compiled, through *Web of Science (WoS) Core Collection's* database, the most cited articles in English that described the consequences of the disease on the human body systems, both general and specifically, according to selected keywords in English. Then, it was investigated the terms linked to each system in association with its respective organs through a bibliometric analysis, except the ones that were not correlated to the COVID-19. Lastly, graphics were elaborated to provide, quantitatively, the occurrence of disease implications in each system affected. **RESULTS:** A systematic quantitative relation made by the bibliometric technique was developed from the survey of these terms, which resulted, in addition to the most cited system and disposed in descending order: the respiratory (24,20%), cardiovascular (22,92%), nervous/sensory (15,53%), urinary (11,29%) digestive (10,52%), lymphatic/immune (8,13%), locomotor (2,89%), endocrine (2,38%), integumentary (1,62%) and, the reproductive system (0,47%). **CONCLUSION:** Among the systems that constitute the human organic system, its degree of involvement by COVID-19, in descending order, corresponds to the respiratory, cardiovascular, nervous/sensory, urinary, digestive, lymphatic/immune, locomotor, endocrine, integumentary and reproductive systems. Each one of these systems has its peculiarities related to the pathophysiology and symptomatology of the COVID-19 infection, which, thus, presents itself as a multisystemic disease that affects, distinctively, each one of the human body systems.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Implications, Frequency, Organic Human System, Bibliometrics.

Instituição afiliada – ¹Graduando de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). ² Docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP). ³ Docente da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

Dados da publicação: Artigo recebido em 02 de Agosto e publicado em 05 de Setembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p1377-1394>

Autor correspondente: Vinicius de Castro Dellamura vinicius.dellamura@edu.famerp.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, causador da COVID-19, é um vírus de RNA de fita simples e senso positivo da família *Coronaviridae* de origem zoonótica, assim como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a Síndrome Respiratória Aguda (SARS), doenças similares que afligiram o mundo no início do século XXI (1,2). Neste sentido, tanto o SARS-CoV-2 como o vírus da SARS infectam o corpo humano a partir da ligação com os receptores ACE2 contidos na membrana plasmática das diferentes células do corpo. Apresenta-se com mais frequência nas mucosas e no intestino delgado e, paradoxalmente, não tão expressos no pulmão; o principal local de acometimento da doença (3,4).

Inicialmente, a contaminação da COVID-19 iniciou-se na China, havendo evidências do aumento de casos de pneumonia em dezembro de 2019, em Wuhan, com declaração, no dia 30 de janeiro de 2020, pelo diretor geral das Organização Mundial da Saúde (OMS), de que a doença constituía uma Emergência Pública de Preocupação Internacional (5). Posteriormente, em 11 de março do mesmo ano, a OMS decreta a nova doença uma pandemia, ou seja, com uma disseminação internacional e, a partir dessa data, o vírus esteve presente em mais de 216 países, os quais tiveram que realizar medidas drásticas com o objetivo de se adaptarem à nova realidade. Finalmente, após mais de três anos de pandemia, a OMS decretou seu fim no dia 5 de maio de 2023, de modo que a vacina, em conjunto com o isolamento social no ápice da pandemia, foram os principais responsáveis por evitar a morte de milhões de pessoas, com uma estimativa de redução de 63% das mortes da doença pela vacina globalmente (6).

Mesmo com essas medidas, a COVID-19 atingiu a marca de, aproximadamente, sete milhões de mortes internacionalmente e de 700 mil óbitos no Brasil, compreendendo uma taxa de mortalidade média global de 1,0% e de 1,87% nacionalmente (7), deixando milhões de indivíduos com múltiplas sequelas. Nesse ínterim, há diversos fatores de risco correlacionados com tais níveis de mortalidade, dentre eles: gênero masculino, idade avançada, obesidade, doenças pulmonares e cardiovasculares, diabetes, câncer, distúrbios do sistema nervoso e, doenças do sistema imune (8,9). Clinicamente, o vírus implica o desenvolvimento de centenas de distúrbios



em múltiplos órgãos e sistemas, acarretando o aparecimento de complicações simples como fadiga e perda de paladar, até pneumonia grave e disfunções renais, por exemplo (10,11,12). Todavia, mesmo diante desses múltiplos sintomas nos diversos órgãos e sistemas, não foi identificado um estudo claro, na literatura, que almeja elaborar uma visão bibliométrica da frequência de citação em artigos de revisão relacionados à temática da COVID-19.

Não obstante, a importância do tema não se restringe aos aspectos humanitários vinculados diretamente à infecção pela COVID-19, abrangendo, paralelamente, a modificação dos fatores socioeconômicos, atentando-se para o crescimento dos índices de pobreza e desigualdade social. Por esse ângulo, estima-se que 49 milhões de pessoas ao redor do planeta tenham entrado em condições de pobreza em razão da pandemia em 2020, ao mesmo tempo que mais de três milhões de pessoas ficaram desempregadas no auge da pandemia, entre janeiro de 2020 e 2021, no país (13,14).

Isto posto, tendo em vista as suas variáveis intercorrências, atrelada a uma ausência de um estudo bibliométrico que vise explicitar a frequência dos termos relacionados a sistemas específicos, em conjunto às implicações da enfermidade na literatura, este presente trabalho bibliométrico visa elaborar um panorama quantitativo de frequência de palavras-chaves relacionados aos acometimentos da COVID-19 nos dez sistemas do corpo humano a partir das implicações em seus respectivos órgãos.

METODOLOGIA

O estudo baseou-se na Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (15), o qual dispõe sobre normas aplicáveis a estudos de pesquisas envolvendo pacientes não identificados com textos presentes em meios de pesquisas de domínio público, tal como este projeto, de modo que dispensou análise prévia por Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

Além disso, utilizou-se a técnica da bibliometria, a qual busca revelar padrões de referências publicadas; tanto referentes ao ano de publicação, temas de periódicos, países com mais publicações sobre um tema, tipos de jornais, instituições e quantidade



de citações; como também busca compilar a frequência de termos específicos pré-selecionados em determinados trabalhos (16). Baseado nisso, a presente pesquisa pautou-se em compilar a frequência de termos pré-selecionados referentes aos dez sistemas orgânicos do corpo humano a partir de seus respectivos órgãos.

A base de dados utilizada para a análise bibliométrica foi o *Web of Science (WoS) Core Collection database (Clarivate Analytics PLC)*, pois abrange mais de 12.000 jornais, principalmente, dos Estados Unidos. Essa é uma das bases de dados mais utilizadas para a realização da bibliometria, haja vista que essa fornece instrumentos para a quantificação das diversas variáveis possíveis abordadas pela bibliometria e, além disso, abrange artigos extremamente conceituados. O acesso à plataforma foi disponibilizado pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, utilizando os seguintes comandos: *FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO SP, Brazil; Portal de Periódicos CAPES (CAPES MEC); Acesso remoto via Comunidade Acadêmica Federada, CAFE; Buscar Base: Web of Science – Coleção Principal (Clarivate Analytics)*.

Para a seleção dos artigos que discorrem acerca dos acometimentos dos órgãos e sistemas pela COVID-19, os seguintes comandos foram utilizados no *Web of Science*: *“COVID-19 organs AND (manifestations OR implications OR damage OR affected OR consequences OR injury)”*. Além disso, foram filtradas as publicações de revisão somente em língua inglesa, realizando uma busca generalizada sem filtração por títulos ou *abstract*. Com tais especificações, surgiram 1.373 resultados, sendo selecionados os cinquenta mais citados para uma análise minuciosa. Diante destes resultados, foram analisados 71 artigos, dos quais 50 foram incluídos, de modo que os fatores de inclusão dos artigos foram aqueles que discorressem acerca dos acometimentos patológicos (disfunções) e clínicos (sintomas e sinais), tanto agudos como crônicos (síndrome pós-COVID), podendo ser em sistemas específicos ou multissistêmicos. Foram excluídos os artigos que focassem exclusivamente no aspecto molecular da doença, fatores de risco, epidemiologia, tratamento, profilaxia e impactos sociais da pandemia.

Selecionado os artigos, foram pesquisados os termos relacionados a cada um dos dez sistemas do corpo humano. Assim sendo, foi pesquisado, separadamente, cada órgão de cada um dos sistemas, além do nome do próprio sistema e adjetivos correlacionados. Por exemplo, dentro do sistema cardiovascular, o principal órgão é o

coração que, na língua inglesa, é traduzido livremente para a palavra *heart*. Contudo, *heart* pode ser referido, igualmente, pelo adjetivo *cardiac*, o qual foi incluído como um dos termos pesquisados dentro do sistema cardiovascular. Órgãos que fazem parte de dois sistemas foram incluídos apenas em um, como, por exemplo, o pâncreas, que faz parte do sistema digestório e endócrino, porém foi incluído apenas no digestório através do nome do próprio órgão e adjetivo na língua inglesa (*pancreas* e *pancreatic*, respectivamente).

Caso houvesse mais adjetivos e substantivos que pudessem estar relacionados, tanto em relação ao órgão como ao sistema no qual esse órgão está incluído, esses também foram incluídos na busca (no caso do sistema cardiovascular, também foi pesquisado o adjetivo *vascular*, por exemplo). As únicas exceções foram os vasos sanguíneos, linfáticos e o próprio endotélio, os quais não são considerados órgãos, porém foram incluídos devido à alta prevalência de sintomas vasculares relacionados e ao fato dos autores os considerarem como tais. Ademais, em estruturas pares ou múltiplas do corpo humano, os termos no singular e no plural foram considerados.

QUADRO 1: RELAÇÃO SISTEMAS E TERMOS/PALAVRAS-CHAVES CORRESPONDENTES EM INGLÊS

SISTEMA	TERMOS/PALAVRAS-CHAVES
1 – Cardiovascular	heart, haematological, cardiac, cardiological, cardiovascular, vascular, arteries, artery, arterial, vein(s), venous, endothelium, endothelial, blood, hematologic
2 – Digestório	digestory, digestive, oral, mesenteric, gastrointestinal, gastric, stomach, stomachic, gut, intestine, intestinal, mouth, tooth, teeth, dental, odontological, odontologic, pharynx, pharyngeal, anal, anus, rectum, rectal, esophagus, hepatobiliary, biliary, esophageal, colon, gallblader, pancreas, pancreatic, liver, hepatic, hepato, biliary, salivary, gallbladder, enteric
3 – Endócrino	endocrine, endocrinal, hormone, hormonal, pituitary, pineal, thyroid, parathyroid, thymus, adrenal, hypophysis, metabolic, metabolism, matabolical
4 – Linfático/Imune	lymphatic, lymph, immune, immunologic, immunological, marrow, spleen, splenic, thymus, tonsil(s), adenoid(s)

5 – Locomotor	locomotor, musculoskeletal, muscular, muscle(s), skeletal, skeleton, bone(s), articulation(s), joint(s), ligament(s), cartilage(s), tendon(s), orthopedic, orthopaedic, rheumatological, rheumatologic
6 – Nervoso/Sensorial	nervous, neural, neurologic, neurological brain, encephalon, encephalic, nerve(s), spinal cord, cerebellum, cerebellar, central, cerebrospinal, peripheral, ganglia, ganglion, sensory, eye, lacrimal, ear, vestibular, auricular, olfactory, tongue, lingual, ophthalmic, opthalmological, olfactory, gustatory, auditory
7 – Reprodutivo	reproductive, testicle, testes, testis, testicular, penis, penile, vagina, vaginal, uterus, uterine, ovary, ovaries, ovarian, fallopian tubes, prostate, prostatic, seminal, vesicle(s), clitoris, clitoral, ductus deferens, gynecological, gynecologic, urologic, urological, womb, breast
8 - Respiratório	respiratory, pulmonary, airway(s), lung(s), larynx, laryngeal, nose, trachea, tracheal, bronchus, bronchi, bronchioles, bronchiolar, nasal, throat, bronchial
9 – Urinário	urinary, excretory, kidney(s), renal, ureter(s), ureteral, bladder, urethra, urethral
10 - Tegumentar	integumentary, integumental, dermatological, dermatologic, skin, cutaneous, tegumental, integument

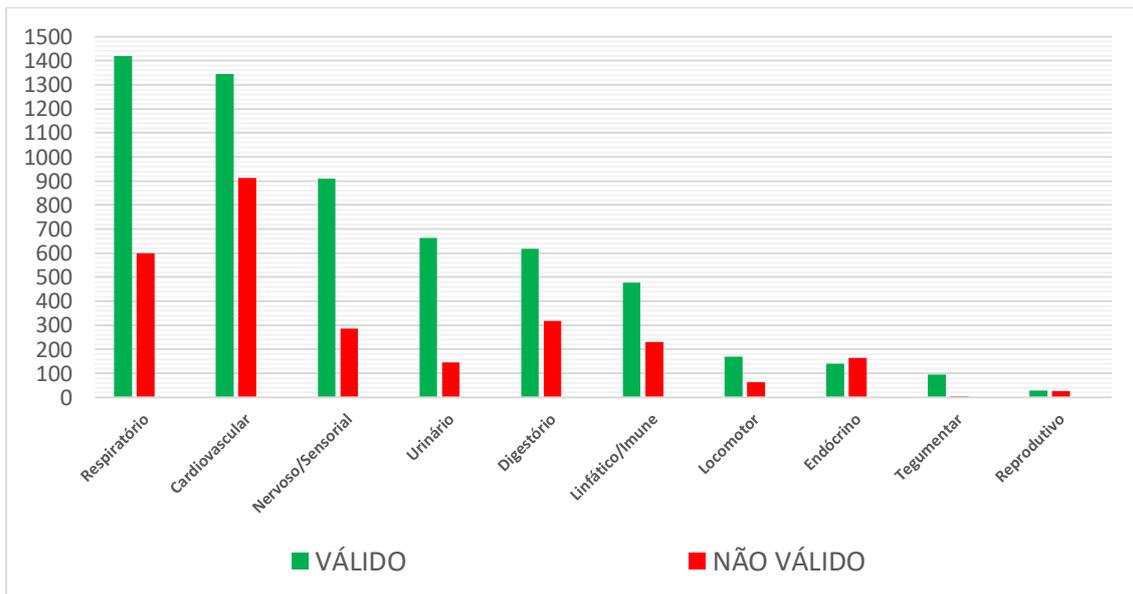
Fonte: Autoria Própria

Ao pesquisar cada artigo previamente selecionado, notou-se que diversos termos, em contextos específicos nestes trabalhos, não se relacionavam com os acometimentos resultantes da fisiopatologia do COVID-19. Dessa maneira, estas citações foram separadas como “VÁLIDAS” (aquelas que se relacionam com as consequências desenvolvidas pela doença por meio de alterações clínicas/patológicas) e “NÃO VÁLIDAS” (fatores de risco, epidemiologia, tratamento, profilaxia, impactos sociais da pandemia ou aspectos puramente fisiológicos sem relação com a doença). Por fim, siglas que envolvam alterações orgânicas (exemplo de *AKI*, o qual faz referência a *acute kidney injury*) não foram contabilizados, igualmente com os termos presentes em referências, de modo que ambos foram excluídos e não foram contabilizados em nenhuma das duas categorias previamente descritas.

RESULTADOS

A análise dos dados bibliométricos a partir dos termos expostos revelou um frequência de 5 863 citações do tipo “VÁLIDAS” e 2447 “NÃO VÁLIDAS”, as quais estão dispostas sistematicamente no Gráfico 1, havendo um aproveitamento de aproximadamente 70,55%. Destas citações válidas, o principal sistema é o Respiratório com 1419 citações, seguido do Cardiovascular com um número de citações válidas similar (1344). Em contrapartida, o sistema com menos citações válidas foi o Reprodutivo (28) e, posteriormente, o Tegumentar (95). Além desses sistemas extremos, é importante notar que os sistemas Urinário e Digestório detêm número de citações válidas semelhantes (662 e 617, respectivamente), assim como, o Locomotor e Endócrino (170 e 140, respectivamente).

GRÁFICO 1: GRÁFICO EM BARRAS DEMONSTRANDO AS CITAÇÕES VÁLIDAS E NÃO VÁLIDAS DE CADA UM DOS SISTEMAS ORGÂNICOS



Fonte: Autoria Própria

Os demais sistemas também obtiveram importância na análise dos dados e dos seus respectivos acometimentos relacionados à COVID-19, como o Nervoso/Sensorial (911); isto é, foi o terceiro sistema mais citado. Ademais, o Linfático/Imune (477) foi considerado o sexto sistema mais influente. A Tabela 1 expõe as demais variáveis pertinentes, em que se nota as semelhanças e diferenças quantitativas dos sistemas afetados pela doença entre os cinquenta artigos selecionados.

TABELA 1: DISPOSIÇÃO SISTEMÁTICA DECRESCENTE DO NÚMERO DE CITAÇÕES

VÁLIDAS; MÉDIA DE CITAÇÕES VÁLIDAS POR ARTIGO E DA PORCENTAGEM DE CITAÇÕES VÁLIDAS NOS CINQUENTA ARTIGOS PESQUISADOS

Sistema Acometido	Total de citações válidas	Média de citações válidas por artigo	% de citações válidas nos 50 artigos
Respiratório	1419	28,38	24,20
Cardiovascular	1344	26,88	22,92
Nervoso/Sensorial	911	18,22	15,53
Urinário	662	13,24	11,29
Digestório	617	12,34	10,52
Linfático/Imune	477	9,54	8,13
Locomotor	170	3,40	2,89
Endócrino	140	2,80	2,38
Tegumentar	95	1,90	1,62
Reprodutivo	28	0,56	0,47

Fonte: Autoria Própria

ILUSTRAÇÃO 1: NUVEM DE PALAVRAS ELABORADA A PARTIR DO NÚMERO DE CITAÇÕES VÁLIDAS TOTAIS DE CADA SISTEMA



Fonte: Autoria Própria

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa corroboram com os dados descritos na literatura. Nesse sentido, há evidência de que o SARS-CoV-2 é uma doença

multissistêmica desde o início da pandemia, de modo que, mesmo sendo o respiratório o principal e o primeiro sistema afetado pela doença, com ênfase no pulmão e nas vias aéreas inferiores, há uma estreita correlação com os demais sistemas do corpo humano (17). Os sistemas cardiovascular, digestório, nervoso e urinário são os principais sistemas extrapulmonares acometidos, estando a gravidade da infecção nesses lugares estreitamente relacionada com a concentração da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente na membrana celular das células de tais sistemas (18).

Através de um padrão comparativo da nuvem de palavras da Ilustração 1, é notório a proximidade dos sistemas respiratórios e cardiovascular como sendo os sistemas com as maiores frequências de termos válidos encontrados nos artigos pesquisados. Nesse viés, na Tabela 1, há uma grande similaridade da porcentagem que cada sistema obteve das citações válidas (24,20% do sistema respiratório e 22,92% do cardiovascular); números estes que constatarem que, além de serem os sistemas mais acometidos, apresentam prevalências de disfunções parecidas.

Dentro do sistema respiratório, o sintoma prevalente é a tosse seca, presente entre 59,4 e 82% dos indivíduos contaminados e, além disso, a principal causa de morte é a parada respiratória, muitas vezes derivada de uma Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA). É confirmada a partir de achados clínicos como a tomografia computadorizada de tórax e baixa oxigenação sanguínea, podendo ou não estar associada à dispneia ou taquipneia (19). No aspecto patológico, um estudo encontrou autópsias de pulmões congestos e edemaciados com presença de infiltrados linfocitários e polimorfonucleares dentro dos alvéolos, estando, muitas vezes, associado com trombos nas artérias que irrigam este órgão (20).

Neste achado, a presença de trombos e complicações endoteliais advindas de um estado pró-trombótico também é comum na fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2 (17), acarretando a constatação de que o sistema cardiovascular é, mediante a frequência dos termos pesquisados, o segundo mais afetado: uma média de 26,88 citações válidas por artigo. É importante salientar que o vírus infecta diretamente as células endoteliais, causando vasculites e aumento de secreção de citocinas, que implica danos teciduais, aumento da permeabilidade vascular e, em casos mais graves, a tempestade de citocinas associada com um perfil pró-trombótico (21). Assim, tais

disfunções do endotélio, em conjunto com a própria disseminação viral, podem impactar múltiplos órgãos, desde por danos teciduais resultantes da exacerbação do sistema imunológico potencializado pela tempestade de citocinas, como infartos nos demais órgãos e embolismos venosos, os quais são mais evidentemente representados pelo coração e pulmão, respectivamente (22).

No extremo da Tabela 1 e com menor ocorrência na nuvem de palavras, há o sistema reprodutivo, o único que responde de menos de uma citação por artigo e cuja porcentagem no total de citações válidas é também menor do que 1%. O SARS-CoV-2 apresenta certa patogenicidade pelas células testiculares e uterinas, haja vista que essas células apresentam ECA2 em suas membranas (23, 24). Mesmo assim, as complicações derivadas da infecção em tais regiões costumam ser leves e pós-COVID, em que já foi documentada dores testiculares que sugerem que o vírus possa invadir os órgãos do sistema reprodutor masculino, entretanto, casos de complicações sérias, como a orquite, são raras (23,24).

Juntamente com o sistema reprodutivo, o tegumentar foi um dos menos citados no levantamento bibliográfico realizado, correspondendo a apenas 1,62% das citações válidas, ou seja, aquelas que se relacionam com os acometimentos do vírus nos órgãos desse sistema. Nesse sentido, as afecções dermatológicas não são muito comuns, estando presentes entre 0,2% e 5% dos pacientes infectados, incluindo lesões urticárias e necróticas, de modo que a maior preocupação é o desenvolvimento de vasculite na pele devido à inflamação desses vasos pela ação inflamatória característica da doença (25). Essas consequências se devem ao fato das células epidérmicas, principalmente, o estrato basal, junto com os vasos sanguíneos que suprem essa localidade, terem o receptor ECA2 (26).

Não obstante a abordagem dos extremos de citação, percebe-se que há um par de sistema que apresenta números de citações válidas similares e consideráveis: o urinário e o digestório. O sistema urinário apresentou 667 citações válidas, correspondendo a 11,29% de todas as citações válidas, e, paralelamente, o sistema digestório apresentou 617 termos válidos e 10,52% do total destes, ocupando, respectivamente, a posição de quarto e quintos sistemas mais acometidos. Diante disso, percebe-se que, assim como a literatura relata, estes dois sistemas foram muito

afetados pela doença (18), compreendendo, igualmente, frequências de acometimentos correlacionadas.

Dentro dos órgãos que constituem o sistema urinário, o mais acometido foi, certamente, o rim. Nesse ínterim, uma complicação séria e presente em cerca de 25% dos pacientes hospitalizados pela doença foi a insuficiência renal aguda, a qual pode ocorrer devido a distúrbios circulatórios característicos da COVID-19 e pela disfunção endotelial como, também, pelo próprio dano viral nesse órgão, haja vista que há receptores de ECA2 nas células renais (27). Nesse sentido, a disfunção endotelial resulta em uma vasoconstrição renal, implicando o desenvolvimento de hipóxia que, em conjunto com lesões decorridas do vírus (no coração, amplificando a hemodinâmica do paciente, e no rim) e da tempestade de citocinas, acarreta o desenvolvimento de uma insuficiência renal aguda, um dos primeiros passos para a falência de múltiplos órgãos que assola pacientes graves hospitalizados pela doença (28). Sintomas característicos de lesão renal são a hematúria, proteinúria e alteração de biomarcadores de função do órgão, como aumento da concentração sanguínea de ureia e creatina, estando estas, normalmente, associadas a uma taxa de filtração glomerular insuficiente (27).

O digestório, sistema que apresenta frequência de citações válidas parecidas com o urinário, também foi um dos cinco sistemas mais acometidos pela infecção do SARS-CoV-2. Os sintomas primordiais relacionados ao trato gastrointestinal são diarreia, náusea, vômito e dores abdominais, apresentando prevalência variada dependendo de cada estudo analisado. No aspecto molecular, o ECA2 é vastamente encontrado nas células epiteliais do TGI, com ênfase no intestino delgado e esôfago, resultando em uma contaminação considerável pelo SARS-CoV-2, cujo DNA é isolado, inclusive, nas fezes de pacientes assintomáticos ou naqueles que já não apresentam sintomas respiratórios (28). Deste modo, as alterações patológicas e microscópicas deste sistema vão desde a própria invasão do vírus através da enzima conversora de angiotensina 2 como pela própria alteração histológica característica da inflamação. Essa foi exemplificada pelo aumento da permeabilidade vascular e infiltrado de células imunológicas, potencializado por mudanças da microbiota devido à ação do sistema imune (18,29).

Baseado na Tabela 1, nota-se que há um outro par entre sistemas que tem uma frequência de citações válidas semelhantes, porém, diferentemente do outro par,

ambos não apresentam uma alta predominância: o locomotor e o endócrino. Aquele é o sétimo sistema mais citado (170), de modo que abrangueu 2,89% do total de termos válido, com uma média de 3,40 citações por artigo. Simultaneamente, o sistema endócrino é o oitavo sistema com mais citações válidas (140), correspondendo a 2,38% das citações válidas nos 50 artigos selecionados, isto é, uma média de 2,80 termos por artigo. Percebe-se que estes dois sistemas são menos citados pela literatura selecionada, porém, paralelamente, apresentaram números de ocorrências similares.

Dessa maneira, mesmo não detendo uma quantidade de frequências consideráveis nos artigos selecionados, é importante pontuar as consequências da infecção no aparelho locomotor. É comum que tal sistema participe da clínica do doente a partir da mialgia e fadiga, a qual é mais presente na síndrome pós-COVID, variando entre 63% até aproximadamente 20% (30). Além disso, dores nas articulações também é um sintoma considerável da COVID-19, atingindo entre 2% e 29,3% dos pacientes, podendo perpetuar desde como sendo um dos primeiros sintomas até após a fase aguda da doença como um dos sintomas primordiais da síndrome pós-COVID (30,31).

Nessa óptica, o sistema endócrino é similar ao locomotor na nuvem de palavras e, portanto, deteve frequência parecida entre os termos válidos. Portanto, mesmo sendo colocado, na pesquisa, no sistema digestivo, o pâncreas foi um dos principais órgãos endócrinos afetados pela doença, de modo que os sintomas mais decorrentes são a diabetes do Tipo I, ou seja, a falha de produção de insulina por destruição das ilhas pancreáticas (32). Além disso, o SARS-CoV-2 e a resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro modificam o metabolismo de células dos mais variados tecidos, desde os músculos esqueléticos até células hepáticas e renais, implicando modificações e distúrbios nem tais localidades (32). Por fim, alterações nos demais órgãos endócrinos podem estar interligados com a atuação e disfunção do sistema imunológico característico de casos mais graves da doença, ocasionando hipertireoidismo, hipotireoidismo e insuficiência adrenal, por exemplo (33).

Ainda com embasamento na nuvem de palavras, compreende-se que o sistema nervoso/sensorial preencheu um tamanho expressivo da Ilustração, ou seja, houve uma quantidade razoável de citações válidas envolvendo os órgãos deste sistema (911). Tal número faz com que o sistema nervoso/sensorial se constitua como o terceiro sistema

em relação aos termos válidos; correspondendo a uma média de 18,22 por artigo e, em seguida a 15,53% do total de citações válidas dos 50 estudos selecionados. Assim sendo, alterações sensoriais são comuns no início da infecção pelo vírus, isto é, antes do aparecimento dos sintomas respiratórios clássicos: não obstante, estima-se hipogeusia e hiposmia apresentem predominância de mais de 5% entre os pacientes severamente hospitalizados na China e França (34, 35). Além disso, sintomas neurológicos como vertigem, dor de cabeça, *delirium* e demais sintomas neurológicos também foram relativamente comuns, principalmente, em pacientes extremamente debilitados pela COVID-19, de modo que tais sintomas variam entre 13,8% até 45,5% (35).

Tendo em vista o que foi exposto, percebe-se que dois sistemas permeiam a fisiopatologia da COVID-19: o circulatório e o imunológico/linfático. Aquele, através de disfunções endoteliais e distúrbios na circulação, potencializam o efeito do próprio vírus, de modo que é o gatilho para a ativação de um estado pró-inflamatório e trombótico (21). O imunológico, por meio destas citocinas pró-inflamatórias, é essencial para o combate ao vírus, porém, é igualmente prejudicial ao próprio hospedeiro. Pode destruir órgãos e tecidos, amplificando o estado pró-inflamatório, resultando na tempestade de citocinas em conjunto com a amplificação da atuação de células imunológicas (36). Assim, tal sistema apresenta um número de citações razoáveis (477), constituindo o sexto sistema com mais citações válidas (8,13% do total) e 9,54 termos válidos por artigo

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre os sistemas que compõem o sistema orgânico humano, seu grau de acometimento por COVID-19, em ordem decrescente, corresponde aos sistemas respiratório, cardiovascular, nervoso/sensorial, urinário, digestório, linfático/imune, locomotor, endócrino, tegumentar e reprodutivo. Cada um destes sistemas apresenta peculiaridades relacionadas à fisiopatologia e à sintomatologia da infecção por COVID-19, que, deste modo, se apresenta como doença multissistêmica a qual afeta, distintivamente, cada um dos sistemas do corpo humano.

REFERÊNCIAS



1. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;724.
2. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020 Sep;41(9):1141-9.
3. Hu T, Liu Y, Zhao M, Zhuang Q,
4. Xu L, He Q. A comparison of COVID-19, SARS and MERS. *PeerJ*. 2020 Aug 19;8:e9725.
5. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*. 2020 Apr 1;9(02):23-9.
6. União das Nações Sul-Americanas [homepage na internet]. Organização Mundial de Saúde pandemia do novo Coronavírus [acesso em 13 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-novo-coronavirus>
7. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Sep 1;22(9):1293-302.
8. Johns Hopkins University [homepage na internet]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [acesso em 2 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
9. Silva I, Faria NC, Ferreira ÁR, Anastácio LR, Ferreira LG. Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2021 Apr 28;54.
10. Mayo Clinic [homepage na internet]. COVID-19: Who's at higher risk of serious symptoms? [acesso em 13 abr. 2023]; Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-who-is-at-risk/art-20483301>.
11. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *Journal of hepatology*. 2020 Nov 1;73(5):1231-40.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 May 1;8(5):475-81.
13. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020 May 1;97(5):829-38.
14. Pereira M, Oliveira AM. Poverty and food insecurity may increase as the threat of COVID-19 spreads. *Public health nutrition*. 2020 Dec;23(17):3236-40.
15. Neves JA, Machado ML, OLIVEIRA LD, MORENO YM, MEDEIROS MA, VASCONCELOS FD. Unemployment, poverty, and hunger in Brazil in Covid-19 pandemic times. *Revista de Nutrição*. 2021



16. Brasil. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 510/16. Brasília; 2016
17. El Mohadab M, Bouikhalene B, Safi S. Bibliometric method for mapping the state of the art of scientific production in Covid-19. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2020 Oct 1;139:110052.
17. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*. 2020 Nov;20:493-506.
18. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*. 2020 Jul;26(7):1017-32.
19. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS?. *Critical care*. 2020 May 6;24(1):198.
20. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, Reilly N, Ottaviani G, Elghetany MT, Trujillo DO, Aisenberg GM. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovascular Pathology*. 2020 Sep 1;48:107233.
21. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Critical care*. 2020 Dec;24(1):1-8.
22. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JV, Ferreira LV, Junqueira de Andrade LZ, Oei SS, Mello TD, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of human hypertension*. 2021 Jan;35(1):4-11.
23. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, Xin Y, Zhuang L. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Nov 1;131:110678.
24. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clinical imaging*. 2020 Oct 1;66:35-41.
25. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021 Jun;17(6):315-32.
26. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, van Der Voort PH. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of pathology*. 2020 Jul;251(3):228-48.
27. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, Cantaluppi V. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2021 Nov;17(11):751-64.
28. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in medical virology*. 2021 May;31(3):e2176.



29. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. 2020 Dec 1;226:57-69.
30. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehwat TS, Ahluwalia N. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021 Apr;27(4):601-15.
31. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, Lekoubou A, Oh JS, Ericson JE, Ssentongo P, Chinchilli VM. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA network oen*. 2021 Oct 1;4(10):e2128568-.
32. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nature metabolism*. 2020 Jul;2(7):572-85.
33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021 Jun;17(6):315-32.
34. Baig AM, Sanders EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Journal of medical virology*. 2020 Oct;92(10):1845-57.
35. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of clinical neuroscience*. 2020 Jul 1;77:8-12.
36. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y, Zhang Y. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020 Jul 25;5(1):128.