

SARS-COV2: COMPROMETIMENTOS EXTRAPULMONARES EM PACIENTES CRÍTICOS E OS ASPECTOS GERAIS SOBRE A INTERAÇÃO COM RECEPTORES CELULARES

SARS-COV2: EXTRA PULMONARY COMPLICATIONS IN CRITICAL PATIENTS AND THE GENERAL ASPECTS OF INTERACTION WITH CELLULAR RECEPTORS

KELVIN ALVES NAZARÉ¹, FILLIPE CÁSSIO SOUZA SILVA¹, WASHINGTON DE SOUZA LEAL¹, DELIZETE NASCIMENTO ALVES MELO¹, BRUNA TALIA FERREIRA RODRIGUES¹, JUNIA LARA MARTINS¹, ARILTON JANUÁRIO BACELAR JÚNIOR^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga/MG; 2. Coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga -MG. Professor Titular de Imunologia e Parasitologia da Faculdade Única de Ipatinga MG.

* Faculdade Presidente Antônio Carlos, Ipatinga. Rua Marquês de Caravelas, 148, Cidade Nobre, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35162-148. dr.arilton@gmail.com

Recebido em 13/05/2021. Aceito para publicação em 09/06/2021

RESUMO

Em dezembro de 2019, os primeiros casos de infecção pelo vírus SARS-COV2 foram notificados em Wuhan, na China. Responsável por provocar uma Síndrome Respiratória Aguda Grave, o “novo coronavírus” despertou o interesse de entidades internacionais devido sua alta disseminação comunitária. Com a declaração da pandemia pelo “novo coronavírus” em março de 2020, medidas de isolamento social coletivo, uso de máscaras e a utilização de agentes antissépticos em ambientes públicos foram preconizados na tentativa de mitigar a disseminação do vírus. Em razão do impacto mundial da pandemia e consequente eficiência na difusão científica sobre o tema, os mecanismos intrínsecos de interação vírus-célula se tornaram alvo de pesquisas em diversos países. Recentemente, tornou-se conhecido o receptor alvo do SARS-COV2: a ECA2. Responsável por atuar na homeostase da pressão arterial com efeitos vasodilatadores, essa molécula é altamente expressa em células pulmonares, mucosa nasal e oral. Além disto, têm se observado o surgimento de complicações extrapulmonares em pacientes afetados, especialmente sob a manifestação grave da doença. Diante disto, o objetivo deste trabalho foi descrever através de uma revisão de literatura sobre os comprometimentos extrapulmonares em pacientes acometidos pela forma grave do COVID-19, além do mecanismo de interação do SARS-COV2 com receptores celulares.

PALAVRAS-CHAVE: Disseminação, infecção, pandemia, COVID-19.

ABSTRACT

In December 2019, the first cases of infection with the SARS-COV2 virus infection were reported in Wuhan, China. Responsible for causing a Severe Acute Respiratory Syndrome, the “new coronavirus” aroused the interest of international entities due to its high community dissemination. With the declaration of the pandemic by the “new coronavirus” in March 2020, collective social isolation

measures, the use of masks and the use of antiseptic agents in public environments were advocated in an attempt to mitigate the spread of the virus. Due to the global impact of the pandemic and the consequent efficiency in scientific dissemination on the subject, the intrinsic mechanisms of virus-cell interaction have become the target of research in several countries. Recently, the target receptor for SARS-COV2 has become known: ECA2. Responsible for acting on blood pressure homeostasis with vasodilatory effects, this molecule is highly expressed in lung cells, nasal and oral mucosa. In addition, extra pulmonary complications has been observed in affected patients, especially under the severe manifestation of the disease. In view of this, the objective of this work was to describe through a literature review about extra pulmonary impairments in patients affected by the severe form of COVID-19, in addition to the mechanism of interaction of SARS-COV2 with cellular receptors.

KEYWORDS: Dissemination, infection, pandemic, COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre o surgimento de uma doença pulmonar infecciosa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei na China. O crescimento exponencial dos casos e do número de óbitos despertou o interesse de autoridades internacionais para a elaboração de medidas de segurança frente à alta disseminação do vírus¹.

Em 30 de janeiro de 2020, foi decretado o estado de emergência em saúde pública internacional, e em fevereiro a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) causada pelo “novo coronavírus” foi nomeada pela OMS como COVID-19. Com a descoberta de novos casos de infecções por COVID-19 em diversos países do mundo, em 11 de março de 2020 foi declarada a pandemia do “novo Coronavírus”².

Desde então, a OMS recomendou a adoção de

práticas preventivas com o objetivo de minimizar a disseminação do vírus. Considerado altamente contagioso, o SARS-COV2 pode ser transmitido através de gotículas, espirros e secreções, e medidas centradas no isolamento social coletivo, uso de máscaras e utilização de agentes antissépticos em ambientes públicos ainda buscam mitigar o avanço acelerado do vírus³.

A pandemia do “novo coronavírus” se apresenta no contexto atual como um grave problema de saúde pública. No Brasil, a superlotação das UTI’s associada à falta de insumos hospitalares tem agravado mais este quadro. Com a necessidade de estruturação do sistema de saúde, se instalou uma discussão política referente à saúde pública que objetiva analisar e aplicar intervenções imediatas de controle e prevenção, devido ao crescimento dos índices de infecções e consequentes mortes por COVID-19, que atingem exponencialmente toda a população⁴.

Não obstante a exacerbada situação atual, epidemiologistas alertam sobre o potencial risco de crescimento acentuado dos índices de morbimortalidade pelo vírus, fator que se intensifica com a descoberta de novas variantes em diversos países. Até o presente momento, o Brasil já sofreu com mais de 420 mil mortes por COVID-19, totalizando um número de mais 3 milhões de mortes em todo mundo, conforme apresentado pela OMS⁵.

Apesar de sua atividade prejudicial ser primariamente associada ao sistema respiratório, sabe-se, portanto, que o “novo coronavírus” possui capacidade de evocar alterações funcionais em outros tecidos⁶. Além disto, o elevado tempo de internação e da utilização de dispositivos invasivos, como a alta infusão medicamentosa estão intimamente relacionadas a suscetibilidade para infecções hospitalares, além de alterações renais e hepáticas, atuando negativamente sobre o agravamento do quadro clínico do paciente hospitalizado.

Apesar dos mecanismos não serem bem esclarecidos, a busca por elucidação da atividade intrínseca do vírus nas células portadoras do receptor-alvo, além do potencial de multicausalidade indireta subsidiem na busca por um tratamento seguro, que aumente a eficácia da resposta terapêutica, minimize o tempo de hospitalização e as comorbidades adjacentes deste processo⁷.

A combinação da pandemia atual com os surtos de SARS-COV E MERS-COV nas últimas duas décadas colocaram os coronavírus como “patógenos de óbitos entre os pacientes infectados¹¹. Entretanto, tanto o SARS-COV1 quanto o MERS-COV são largamente associados à transmissão hospitalar, oposto ao SARS-COV2 que possui facilidade de transmissão comunitária¹².

Além destes, as espécies de coronavírus 229E, NL63, OC43 e HKU1 também são conhecidas pela sua capacidade de provocar infecções leves no trato respiratório superior em pacientes imunocompetentes¹³.

emergentes” no cenário mundial⁸. Neste artigo será discutido sobre os aspectos gerais na interação do SARS-COV2 com receptores celulares e os comprometimentos extrapulmonares em pacientes críticos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura referente à etiopatogenia da COVID-19 e complicações extrapulmonares em pacientes críticos. Para a confecção deste trabalho foram utilizados artigos científicos dispostos nas bases de dados: Google Acadêmico, SciELO, Pubmed, Science Direct, Lilacs e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As palavras-chave utilizadas foram: COVID-19, SARS-COV2, pandemia, manifestações clínicas e etiopatogenia. Foram utilizados artigos disponíveis online em texto completo, publicados entre os anos de 2019 e 2021. Os artigos foram analisados e selecionados criteriosamente conforme a relevância para o estudo, e em seguida foram agrupados por assunto. Posteriormente ocorreu a discussão, construção e apresentação da revisão de literatura.

3. DESENVOLVIMENTO

Histórico dos Coronavírus

A capacidade de ultrapassar barreiras interespecies é uma característica evolutiva dos coronavírus. Sabe-se, portanto, que o coronavírus possui capacidade de infectar uma grande variedade de espécies animais, como gatos domésticos, macacos, guaxinins e morcegos, ocasionando primariamente doenças respiratórias. Dentre estes, destaca-se o morcego, considerado precursor do SARS-COV2 e, portanto, o reservatório natural do vírus⁹.

Apesar da notoriedade e expressão atual, os coronavírus possuem ao longo do seu histórico recente alguns episódios de síndromes respiratórias em humanos. Da mesma família do COVID-19, em 2002 o SARS-COV1 desencadeou uma epidemia que teve seu início na China. Apesar da baixa propagação em comparação ao “novo coronavírus”, a sua taxa de letalidade registrada foi ainda maior que os dados atuais de COVID-19¹⁰.

Outro membro da família *Coronaviridae* é o MERS-COV, responsável por desencadear uma epidemia no Oriente Médio em 2012, foi inicialmente notificado na Arábia Saudita. Seu índice de letalidade foi ainda mais expressivo, atingindo à marca de 36%

Interações celulares do SARS-COV2

O SARS-COV2 é um vírus do gênero betacoronavirus, que possuem em sua estrutura viral, seu genoma escrito na forma de RNA de fita simples positiva. Ou seja, seu material genético é do tipo RNAm e, por isso, após a adsorção na célula, sua informação genética é rapidamente traduzida em proteínas virais, que passarão por transformações no retículo endoplasmático e serão utilizadas na

montagem de novos vírions, que por sua vez infectarão outras células. Como o RNA é uma estrutura genética instável, especialmente se comparado com o DNA, esse tipo de vírus é mais suscetível a mutações e, consequentemente, ao surgimento de subtipos¹⁴.

De tamanho aproximado de 200nm, este vírus possui proteínas aderidas ao seu envelope lipoproteico que fazem alusão a uma coroa, razão da nomenclatura “Coronavírus”. Deste modo, as proteínas estruturais do vírus correspondem a um terço do seu material genômico, enquanto os outros dois terços codificam 16 proteínas não estruturais¹⁵.

As proteínas não estruturais possuem funções específicas e participam ativamente da tradução do RNAm e na replicação do material genético no meio intracelular. Desta forma, são importantes para a sobrevivência e rápida proliferação viral no organismo, o que pode ocasionar na resposta imune sistêmica, e consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias ocasionando danos celulares em diferentes tecidos¹⁶.

Além destas, as proteínas estruturais também possuem importante função na patogênese. A proteína N (nucleocapsídeo) associada ao RNA viral é responsável pela formação do nucleocapsídeo, enquanto as proteínas M (membrana) e a proteína E (envelope) participam da montagem do vírus. Dentre essas proteínas estruturais, enfatiza-se o papel da proteína S (Spike), sendo responsável por mediar a entrada do nucleocapsídeo viral no citoplasma da célula hospedeira. A interação pela região de domínio de ligação ao receptor (RBD) é provocada por meio de mudanças conformacionais em sua estrutura protéica¹⁷.

Tais mudanças decorrem da interação com proteases do hospedeiro, especialmente a Serina protease transmembrana tipo II (TMPRSS2). O processo de clivagem da proteína S também têm sido alvo de diversos estudos, e foi encontrado resíduos de arginina na proteína S que formam a região de ativação e clivagem proteolítica inédita nessa espécie¹⁸.

Alguns estudos *in vitro* demonstraram que os anticorpos neutralizadores de pacientes infectados pelo SARS-COV2 inibem a proliferação através da ligação a proteína S. Além disto, a subunidade S1 é considerada altamente antigênica, e deste modo, especialmente a porção de domínio de ligação ao receptor (RBD), tem sido identificada como um alvo promissor para o desenvolvimento de testes rápidos e vacinas¹⁸.

Demais estudos também concluíram que tanto o SARS-COV1 como o SARS-COV2 exploram a mesma enzima: a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). Embora seja uma molécula homóloga da ECA, seus efeitos são antagônicos. Basicamente, enquanto a ECA é responsável por provocar efeitos de vasoconstrição e remodelamento cardíaco através da conversão de angiotensina I em angiotensina II, a molécula de ECA2 apresenta ação vasodilatadora e antifibrótica através de um mecanismo de clivagem de um resíduo da angiotensina I, produzindo Ang 1-9 e um único resíduo de Angiotensina II para gerar

Ang 1-7¹⁹.

Vale ressaltar que o tropismo viral pode ocorrer através da membrana celular ou endossomal. Basicamente, a ligação da proteína Spike do SARS-COV2 ao receptor ECA2 ocorre devido a alta afinidade da porção RBD, localizada na subunidade 1 (S1). Logo após, a clivagem da proteína S em S1 e S2 permite que a subunidade 2 (S2) seja direcionada a membrana celular, provocando uma fusão entre o envelope viral e a membrana da célula hospedeira. Em seguida, a liberação do nucleocapsídeo viral dará início a uma série de eventos intracelulares, que resultarão na produção e liberação de novos vírus²⁰. Esse processo de adsorção celular e ciclo de vida do SARS-COV2 são apresentados na figura 1.

Sabe-se, portanto, que a distribuição de proteases, bem como a expressão de receptores ACE2 serve como uma forma de modular a adsorção viral. Este fator pode ser influenciado pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos, patologias associadas e a faixa etária do indivíduo, constituindo-se em uma plausível justificativa para a variável manifestação clínica da infecção pelo SARS-COV2 entre os indivíduos²⁴.

Resposta imunológica e inflamação sistêmica

Quando se fala em infecções, muito é abordado sobre os agentes infecciosos e o que eles causam diretamente aos tecidos. Entretanto, o organismo humano possui todo um aparato responsável pela defesa inata e adaptativa contra infecções e agentes estranhos, e essa resposta pode incluir a instauração da inflamação. Existem duas vertentes problemáticas na resposta imune; a primeira é a supressão da resposta imune, e a segunda, é a sua resposta exacerbada. Neste segundo caso, pode-se originar danos teciduais que integrarão a somatória de manifestações clínicas no indivíduo afetado³⁵.

Desta forma, um fator apontado como o principal determinante no agravamento da doença é a atividade do sistema imune. Nos estágios iniciais da infecção por COVID-19, um quadro de linfopenia com moderada baixa na contagem de leucócitos tem sido constantemente associado. Quando essa linfopenia está relacionada a uma redução de Linfócitos B, o retardo na produção de anticorpos pode tornar mais grave o curso clínico da doença²¹.

Entretanto, infiltrados de Linfócitos T nos pulmões podem explicar a linfopenia na circulação. Porém, de forma geral, algumas características são comuns em pacientes graves.

Liao (2020)³⁴, relatou níveis mais altos de neutrófilos e macrófagos em amostras de fluido de lavagem broncoalveolar, além de baixa de células dendríticas e T CD8+ em pacientes graves, quando comparados com aqueles com doença moderada. Além disto, outra característica em comum entre pacientes graves foi a alta expressão de genes de ativação e migração, incluindo GZMA, GZMK, ITGA1 e CXCR6, e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias.

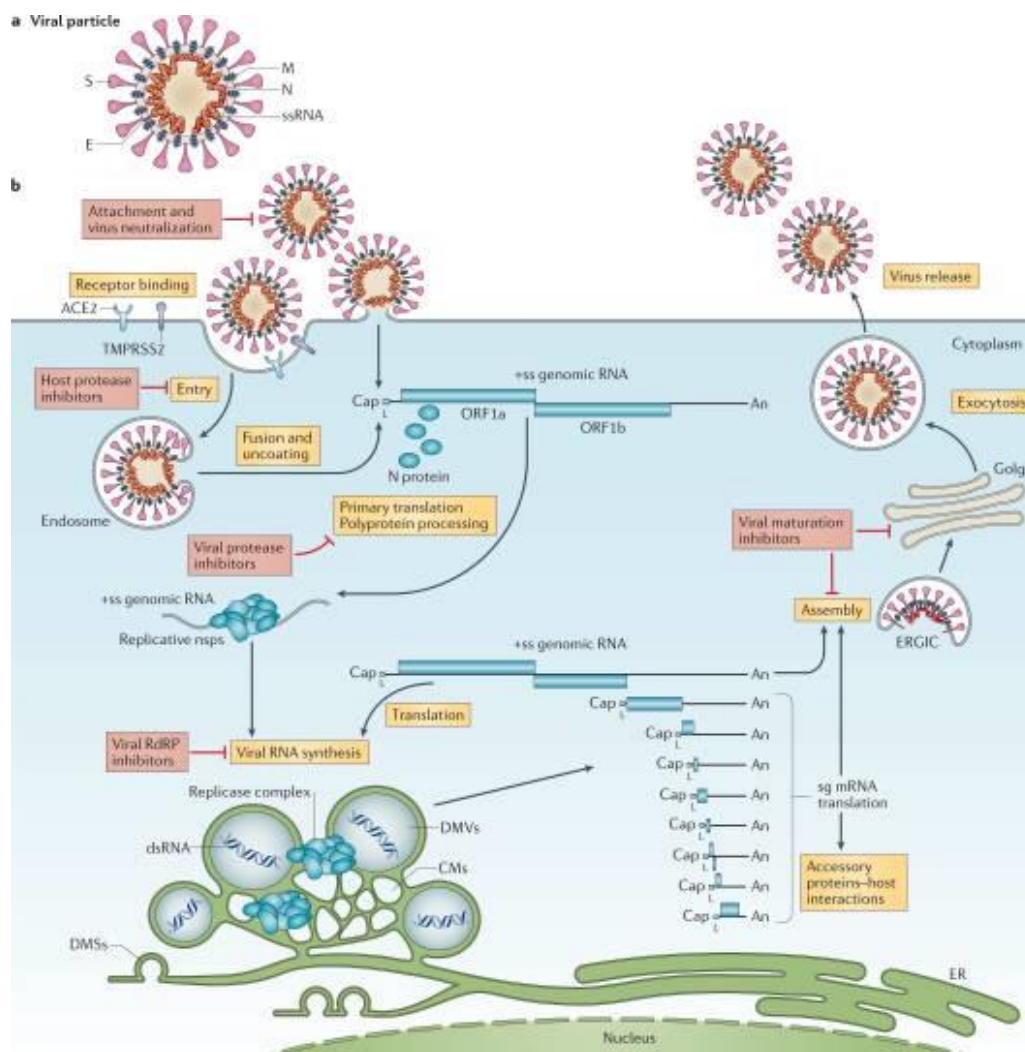


Figura 1. A- O vírus é formado por 4 proteínas estruturais principais sendo elas: nomeadamente pico (S), envelope (E), membrana (M), nucleocapsídeo (N). O RNA de fita positiva simples (+ ssRNA) é encapsulado por N, enquanto M e E participam da montagem da partícula viral. Os trimeros S projetam-se do envelope viral e possuem afinidade pelos receptores de entrada celular. B- Fatores de fixação celular e receptores celulares (como a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)) juntamente com proteases do hospedeiro (como a serina protease de superfície celular TMPRSS2) interagem com as partículas virais, especialmente a proteína Spike, promovendo a absorção viral e a fusão com a membrana celular ou endossomal. Após a entrada do RNA genômico, ele é desencapsulado e sujeito a tradução de duas grandes estruturas de leitura aberta, ORF1a e ORF1b. Então as poliproteínas pp1a e pp1ab originadas são processadas na pós-tradução e co-tradução de proteínas não estruturais individuais (nsps), formando o complexo que participará da replicação e transcrição viral. Um microambiente protetor é formado para a replicação do RNA genômico viral e transcrição de mRNAs subgenômicos (mRNAs de sg), através da biogênese de organelas de replicação viral consistindo de vesículas de membrana dupla perinuclear características (DMVs), membranas convolutas (CMs) e pequenas esférulas de membrana dupla abertas (DMSs). Após a tradução das proteínas estruturais, elas são deslocadas para as membranas do retículo endoplasmático (ER) e transitam através do compartimento intermediário ER-para-Golgi (ERGIC), onde por meio da interação com o RNA genômico viral encapsulado pela proteína N resulta em brotamento no lúmen dos compartimentos vesiculares secretórios. A partir daí os vírions são secretados por exocitose da célula infectada. Em vermelho, estão destacadas algumas fases inibidas por compostos antivirais atraentes, porém ainda em processo de validação (Sequência de poliA, 3'; tampa, estrutura de tampa 5'; ds RNA, RNA de fita dupla; L, sequência líder; RdRP. **Fonte:** V'kovski (2020)³³.

O aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias decorre entre o 7º e 14º, tais como IL-6, IL-10 e TNFα. Este estímulo inflamatório agressivo pode provocar danos às vias aéreas, células pulmonares e demais órgãos, sendo regulada positivamente nas células infectadas pelo SARS-CoV-2²².

É importante ressaltar que apesar de muito eficiente, os anticorpos possuem duas condições que retardam sua atuação em relação à imunidade celular. Primeiramente, existe uma especificidade antígeno-anticorpo muito grande, sendo necessária a apresentação do antígeno para a produção do anticorpo correspondente; e esse tipo de resposta é tardia, ou seja, existe um atraso entre a detecção do patógeno e a produção do anticorpo para combatê-lo. Dessa forma, faz-se necessário a atuação de outras células de defesa, especialmente na resposta imediata ao patógeno³⁷.

Neste contexto pandêmico atual, as respostas inflamatórias mediadas por linfócitos T são temas de diversos estudos. Produzidas na medula e armazenadas no timo, estas células se diferenciam principalmente em T CD4+ (auxiliar), T CD8+ (citotóxico/matador) e T Supressor (regulador). Na resposta contra agentes intracelulares, enfatiza-se a atuação do linfócito T CD8+, responsável por induzir a morte de células infectadas, por meio da liberação de citocinas,

principalmente pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (responsável pela ativação neutrofílica e pela promoção da coagulação) e o interferon-gama (IFN- γ) (responsável pela ativação macrófagica e pela ampliação da liberação de substâncias pró-inflamatórias, pró-fibróticas e regulatórias da resposta imune)³⁶.

Diante do exposto, a referência do COVID-19 a uma doença imunológica se deve as características de acúmulo de citocinas pró-inflamatórias, quadros de linfopenia e resposta de células T desviantes comuns nessa infecção. Pesquisas sobre a intensidade da resposta inflamatória ao SARS-CoV2 têm sido descritas por diversos autores.

A saber, Brandão (2020)¹⁴, relatou haver indícios de que as fases da COVID-19 não estão necessariamente relacionadas ao vírus propriamente dito, mas sim à intensidade da resposta imune do organismo. Quando a resposta inflamatória ocorre de forma controlada, os pacientes tendem a não progredir da fase I (ocorre de maneira mais branda e é caracterizada pela presença de febre, tosse seca, fadiga e outros sintomas semelhantes aos da influenza) e geralmente ocorre a resolução da doença. No entanto, quando o sistema imune responde de maneira descontrolada, excedendo os níveis considerados saudáveis, a infecção tende a se agravar e evoluir para as fases II e III, ou seja, estágios mais graves, que apresentam desde queda na saturação de oxigênio e infiltração pulmonar, até falência respiratória e disfunções sistêmicas, podendo causar danos permanentes ou até mesmo a morte.

Em um outro estudo, dessa vez realizado por Sordi (2020)³⁵, também houve a constatação de uma resposta exacerbada do sistema imune como um dos agravantes da COVID-19. Nesse estudo, concluiu-se que a evolução da infecção ao estágio pneumático se deve a uma falta de controle na produção da TNF- α , resultando na ativação exacerbada dos neutrófilos. Em decorrência disso, há a formação das NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*), ou seja, uma matriz extracelular produzida a partir de restos de neutrófilos acrescida de enzimas oxidantes e proteínas microbicidas; contribuindo para o aumento da resposta inflamatória e resultando em severos danos pulmonares.

Apesar dos mecanismos de interação do novo coronavírus com o sistema imune ainda ser obscuro, sabe-se que a alta disseminação e o ataque sistêmico do vírus está relacionada à sua capacidade de evocar disfunções na resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro. Desta forma, quando o vírus entra na corrente sanguínea, seu potencial risco de se espalhar por tecidos que expressem a enzima conversora de angiotensina 2 é ainda maior, e a partir daí a resposta inflamatória vai adquirindo uma atuação sistêmica²³.

Comprometimentos do sistema nervoso

A associação de alterações neurológicas, por membros da família do *Coronaviridae*, vem sendo descritos desde a epidemia provocada pelo SAR-COV1. Em 2002, houve relatos de encefalite e doença

cerebrovascular isquêmica em pacientes infectados pelo SAR-COV1, além de achados de edema cerebral e vasodilatação meníngea em autópsias de pacientes acometidos pelo vírus²⁵.

Além disto, cerca de 20-25% dos pacientes com MERS-CoV também apresentaram alteração da consciência, delirium, convulsão e paralisias. Semelhantemente, relatos recentes descrevem sobre a atividade prejudicial do COVID-19 ao SNC. Acredita-se que o mecanismo acontece através da hiperestimulação de citocinas pró-inflamatórias por células da glia infectadas, ocasionando consequentes danos cerebrais²⁶.

A atividade direta ou indireta no SNC vem sendo confirmada pela presença de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 no líquido cefalorraquidiano, além de alterações nas estruturas do SNC encontradas em autópsias²⁵.

Os mecanismos de adsorção viral no SNC são dirigidos aos receptores ECA2 presentes em células da glia e em neurônios. Já a penetração no SNC pode se dar principalmente através dos nervos olfatórios ou pela via hematogênica³².

O primeiro caso de encefalite viral em pacientes com COVID-19 foi relatado pelo Beijing Ditan Hospital, em março de 2020. A confirmação da presença do SARS-CoV2 veio através do sequenciamento do genoma viral encontrado em amostra do líquido cefalorraquidiano²⁷.

Em um estudo realizado em Wuhan no início de 2020, Mao (2020)²⁸ descreveu que em um grupo de 214 pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2, 36,4% apresentavam alterações no SNP, SNC e músculos esqueléticos. Dentre os sintomas relatados, destacaram-se a tontura (16,8%), cefaleia (13,1%), hipogeusia (5,6%) e hiposmia (5,1%).

Já uma revisão sistemática realizada por Whittaker (2020)²⁹ reuniu relatos de 31 estudos sobre as manifestações neurológicas do SARS-CoV2. As manifestações mais graves da infecção foram associadas a maior prevalência de alterações neurológicas. A síndrome de Guillain-Barré, disfunção olfatória e acidentes vasculares cerebrais agudos foram alguns achados desse estudo.

Ellul (2020)³⁰ revela que a falta de detalhes reflete o desafio de estudar o perfil e prevalência destas manifestações clínicas. Dentre os 901 pacientes envolvidos nesta análise, 93 sofreram de encefalopatia e 96 descritos de acidente vascular cerebral foram citados. Além disto, a anosmia e ageusia foram relatadas sem associações com outras complicações neurológicas em pacientes com COVID-19.

Um outro estudo, realizado na França, demonstrou uma taxa de encefalopáticos com confusão mental ou agitação de 69% dos 58 pacientes internados em uma UTI com resultado positivo para COVID-19. Foi observado também que 33% dos pacientes que receberam alta, apresentavam uma síndrome disexecutiva que consistia em desorientação, perda da coordenação motora e desatenção³¹.

Mediante o exposto, infere-se que os sintomas relatados nos estudos possuem uma certa prevalência e são geralmente moderados, sendo mais comuns a cefaleia, tontura, mialgias, hipogeusia, hiposmia. Todavia, pacientes com comorbidades podem apresentar alterações neurológicas mais acentuadas.

Existe também uma associação entre alterações na coagulação e complicações cerebrovasculares, uma vez que evidências científicas são conhecidas acerca da capacidade de tromboembolismo venoso e coagulação intravascular disseminada induzida pelo SARS-COV2²⁵.

Pacientes com doença hepática de base crônica podem evoluir para um agravamento agudo quando acometidos pelo COVID-19, elevando-se nestes pacientes o índice de mortalidade⁶⁴.

Comprometimentos cardíacos

A investigação contínua dos mecanismos disfuncionais no músculo cardíaco, provocados pelo SARS-COV2, suportam a ideia de que muitos fatores estão associados. Seus efeitos podem ser agrupados em dois principais grupos: aqueles decorrentes de efeitos sistêmicos, e a aqueles determinados pela infecção viral direta no coração³⁸.

A insuficiência respiratória e a sobrecarga do músculo cardíaco se caracterizam como uma das principais causas de morte nestes pacientes. Além disto, o músculo cardíaco ainda sofre com a alta liberação de citocinas pró-inflamatórias evocada em resposta a infecção viral³⁹.

Sendo assim, o prejuízo da atividade cardíaca pode ser provocado diretamente pelo SARS-CoV-2 no tropismo celular cardíaco ou pela resposta inflamatória adjacente, característica na infecção sistêmica grave e induzida pela tempestade de citocinas. Portanto, as lesões cardíacas nesse contexto se caracterizam como um fator agravante e se destaca por ser largamente descrito⁴⁰.

A monitorização cardíaca em pacientes acometidos pelo COVID-19 pode ser realizada através de diversos exames que se complementam e permitem uma avaliação com maior precisão diagnóstica. A dizer pode-se citar o ECG, dímero-D, hemograma, ferritina, gasometria arterial com lactato, DHL, fatores de coagulação, creatinofosfoquinase, IL-6, eletrólitos e troponina I. Sobre a Troponina I, estudos recentes reportam sobre a relação direta entre o seu aumento e a gravidade da doença manifestada³⁹.

Zhou (2020)⁴¹ em um estudo de coorte com 191 pacientes, realizado em Wuhan, mostrou que mais da metade dos pacientes que morreram por COVID-19 apresentavam níveis elevados de troponina I cardíaca de alta sensibilidade.

Ainda mais importante, os pacientes com doença cardíaca prévia são mais propensos a necessidade da utilização de ventilação mecânica, e apresentam uma taxa de mortalidade mais alta do que aqueles sem a doença cardíaca base⁷².

Comprometimentos pancreáticos

O dano induzido pelo SARS-COV2 ao pâncreas é de origem multifatorial, sendo associada geralmente a “tempestade de citocinas” e resposta imune desregulada. Além disto, a expressão da ACE2 e TMPRSS2 observado nas glândulas pancreáticas exógenas e ilhotas favorecem a ação direta do SARS-COV2⁶¹.

Além disto, foi notada uma relação proporcional entre a lesão pancreática e a manifestação grave da COVID-19. Liu (2020)⁵⁷, descreveu um aumento de 17,9% nos níveis de amilase no grupo grave em comparação com apenas 1,85% entre os casos não graves.

Mais estudos são necessários para avaliar como o SARS-COV 2 prejudica o metabolismo pancreático. De forma geral, a desregulação de enzimas e os danos teciduais podem ser causados pelos efeitos citopáticos do vírus ou pela resposta imunomediada⁶⁰.

Disfunções na coagulação

Receptores ECA2 também são encontrados nas células endoteliais e o excesso de ativação desses receptores induz lesões que levam a exposição dos fosfolipídios da membrana celular, que impulsionam a ativação do sistema de coagulação e consequentemente causando à agregação plaquetária e trombose. Ademais, devido à falta de mobilidade dos pacientes e a disfunção endotelial elevam o risco de tromboembolismo venoso (TEV)³⁹.

Brandão (2020)⁷³ sugere que além do risco de trombose nas veias e em diferentes artérias, a COVID19 também está sendo associada ao aumento do dímero-D, alteração do tempo de protrombina (TP), aumento do fibrinogênio e queda da fibrinólise. Estudos *pós-mortem* indicaram a presença de microtrombos, necrose celular e endotelite linfocítica nos pulmões, fígado, coração e rins nos casos mais graves da doença.

Zhang (2020)⁷⁴ sugere que os eventos trombóticos e alterações anormais de coagulação, estão relacionados com o estado crítico de paciente acometidos pela COVID-19 internados em UTI. Em seu estudo Wichmann (2020)⁷⁵ mostra que em 58% dos pacientes apresentaram trombose venosa profunda.

Lima (2021)⁷⁶ afirma que no Paraná, 56,9% dos 830 pacientes internados eram homens que apresentaram coagulopatias, entre os meses de março e agosto. Além da COVID-19, o tromboembolismo e a trombose arterial estão sendo associados a um tratamento mal estipulado e as doenças crônicas. Nos casos suspeitos de tromboembolismo, é necessário estar atento aos níveis plaquetários, fibrinogênio, TAP, D-dímero e PTT⁷⁷.

Comprometimentos renais

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) provocada pelo COVID-19 pode ser ocasionada pelos efeitos citopáticos induzidos pelo SARS-CoV-2 ou decorrentes da resposta inflamatória. Pacientes que apresentam a fase da “tempestade de citocinas” podem sofrer uma

inflamação intra-renal, depleção de volume, aumento da permeabilidade vascular e cardiomiopatia, levando à síndrome cardiorrenal tipo I⁴².

A proteinúria leve ou moderada é amplamente encontrada nestes pacientes, entretanto, a IRA tem distribuição variável, sendo mais comum em pacientes críticos⁵⁶. Moitinho (2020)⁴⁶ complementa que as alterações podem resultar do agravamento da Lesão Renal Aguda, relacionada a apoptose, inflamação excessiva, hipovolemia ou um estresse mitocondrial.

As células epiteliais dos túbulos proximais, podócitos e células mesangiais glomerulares apresentam a enzima conversora de angiotensina 2 em sua superfície, sendo consideradas células alvo para COVID-19. Uma nefropatia por SARS-CoV-2 pode resultar em anormalidades urinárias, coloração positiva para os antígenos virais, complemento autóptico e partículas virais em células epiteliais tubulares⁴³.

Segundo Monte (2020)⁴⁴, o patógeno pode estar relacionado com o processo da aceleração e a progressão da inflamação, acarretando em uma amplificação das citocinas inflamatórias com maior indício de se tornar um problema irreversível. Pacientes que apresentam uma lesão renal crônica (LRC) manifesta um índice consideravelmente elevado para o fator de infecção. Esta associação ocorre devido a associação entre a supressão imunológica e um pior prognóstico.

Comprometimentos hepáticos

Um crescente número de pacientes com COVID-19 experimenta alguma lesão hepática, tendo a manifestação variando de moderada a grave. Marcadores hepáticos alterados em pacientes acometidos corroboram para idéia da atividade citopática do vírus⁶¹.

A saber, o *American College of Gastroenterology* (ACG), descreveu que tais alterações nas enzimas hepáticas são observadas em 20-30% dos pacientes com infecção confirmada por COVID-19⁶².

Neste tecido, além da resposta inflamatória agressiva e a atividade citopática do SARS-COV2 às células, uma terceira causa de lesão é a hepatotoxicidade induzida por drogas. A alta infusão medicamentosa implica, especialmente em pacientes em unidades de terapia intensiva, em um dos mecanismos lesionais indiretos provocados pela infecção⁶³.

Atualmente, diversos estudos relatam o surgimento de lesões hepáticas em infectados pelo SARS-COV2. Neste sentido, Wang (2020)⁶⁵, descreveu que 4 dos 138 pacientes observados apresentavam doença hepática crônica adjacente, enquanto XU (2020)⁶⁶ relatou um percentual de 11% se tratando da mesma lesão em pacientes infectados pelo SARS-COV2.

Outro estudo retrospectivo, com 131 pacientes que faleceram por COVID 19, mostrou que 4% tinham hepatite B crônica. Além disto, 10 de 13 pacientes com lesão hepática aguda vieram à óbito⁶⁷.

O prejuízo da função hepática pode se tornar um preditor de exacerbação e deterioração em pacientes

com COVID 19. A identificação de tal lesão se dá principalmente pela avaliação de marcadores bioquímicos alterados⁶⁸.

Dentre estes marcadores, foi observado um aumento de alanina aminotransferase (ALT)⁶⁹, aspartato aminotransferase (AST)⁷⁰ e gama glutamiltransferase (GGT) em casos graves de COVID-19⁷¹.

Comprometimentos gastrointestinais

Semelhantemente, sintomas gastrointestinais passaram a ser frequentemente relatados nos pacientes acometidos pelo COVID-19, especialmente com alterações nas viscosidades e microbiota intestinal⁴⁷.

Xiao (2020)⁴⁸, complementa que o SARS-CoV2 infecta as células epiteliais nas glândulas gastrointestinais, com detecção contínua de RNA viral nas fezes. Tal descoberta têm embasado a hipótese de possível transmissão fecal-oral como uma via adicional para a propagação do SARS-CoV2⁴⁹.

Além dos sintomas relacionados ao trato respiratório, pacientes que possuem problemas gastrointestinais podem apresentar dor abdominal, diarreia, náusea, perda de apetite⁵². Schmulson (2020)⁵³ complementa em seu estudo que dentre os sintomas, a maior prevalência está relacionada a diarreia, seguida de náuseas e dor abdominal, e que em alguns casos foram encontrados outros sintomas como anorexia e refluxo.

As disfunções gastrointestinais apresentadas pelos pacientes, normalmente decorre do processo inflamatório provocando danos intestinais, que ocorre pela perda da integridade da barreira intestinal, promovendo a liberação de mediadores inflamatórios⁵⁰.

Um estudo adicional com 651 pacientes acometidos por COVID-19 na província de Zhejiang, na China, mostrou que 11,4% relatavam algum sintoma gastrointestinal, como náusea, vômito ou diarreia⁵⁸.

Os aparecimentos dos sintomas em sua maioria, se relacionam a um quadro mais severo da doença⁵⁴. Uma revisão realizada por Tian (2020)⁵⁹ observou uma maior incidência de vômitos em crianças do que adultos, sendo mais comumente citado o surgimento de diarreia em adultos.

Morais (2021)⁵⁵ complementa em seu artigo sobre a importância das manifestações gastrointestinais no diagnóstico dos pacientes com COVID-19, uma vez que os sintomas gastrointestinais podem surgir até mesmo na ausência da sintomatologia respiratória.

4. CONCLUSÃO

Além dos comprometimentos respiratórios já conhecidos, a necessidade de compreensão da atividade sistêmica do SARS-COV2 se subsidie no aprimoramento da percepção e intervenção aos sintomas e sinais relatados. O conhecimento sobre o curso clínico da COVID-19 corrobora para uma atenção integral e melhores desfechos para os pacientes, permitindo uma maior especificidade no tratamento e manutenção dos comprometimentos em tecidos extrapulmonares, ocasionando na diminuição do tempo

de internação, e queda no índice de mortalidade e surgimento de sequelas. Além disto, o estudo sobre a biologia fundamental e a imunopatologia associada são cruciais para o desenho racional de terapias eficazes. Diante disto, a detenção e a difusão do conhecimento científico por parte dos profissionais de saúde são ações importantes no combate à pandemia do "novo coronavírus" e que precisam ser difundidas entre a população.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Baptista AB, Fernandes LV. Covid-19, análise das estratégias de prevenção, cuidados e complicações sintomáticas. DESAFIOS - Revista Interdisciplinar Da Universidade Federal Do Tocantins. 2020. 7(3), 38-47.
- [2] Campos MR, Schramm JMA, Emmerick ICM, *et al.* Carga da doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. Cad Saúde pública. 2020. 36(11), e00148920.
- [3] Cabrera SFD, Clavel LLM, Román LAH, *et al.* COVID. Visión del Anestesiólogo. Ver Cuban Cardiol. 2020. 26(1), 1-5.
- [4] Medeiros EAS. Desafios para o enfrentamento da pandemia COVID-19 em hospitais universitários. Rev Paul Pediatr. 2020. 38(1), e2020086.
- [5] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation dashboard. [acesso em 10 de maio de 2021]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
- [6] Albuquerque LP, Silva RB, Araújo RMS. COVID-19: origem, patogênese, transmissão, aspectos clínicos e atuais estratégias terapêuticas. Revista Prevenção de Infecção e Saúde. 2020. 6(1), e10432.
- [7] Sanyal S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts — what we know so far. Emerging topics in life sciences. 2020. 4, 383-390.
- [8] Hu B, Guo H, Zhou P, *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021. 19, 141–154.
- [9] Wang MY, Zhao R, Gao LJ, *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. Front Cell Infect Microbiol. 2020. 10, 587269.
- [10] Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, *et al.* SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. J Basic Microbiol. 2021. 61(3), 180-202.
- [11] Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Journal for the clinical study and treatment of infections. 2020. 49(2), 199-213.
- [12] Araf Y, Faruqi NA, Anwar S, *et al.* SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. Int Microbiol. 2020. 24(1):19-24.
- [13] Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, *et al.* The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. J Infect Public Health. 2020. 13(11), 1601-1610.
- [14] Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. Jornal Vascular Brasileiro. 2020. 19(1), 20200131.
- [15] Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol. 2020; 41(12), 1100-1115.
- [16] Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021. 23(2), e3303.
- [17] Lima LNGC, Souza MS, Lima KVB. The genomic discoveries of SARS-CoV-2 and their implications for the COVID-19 pandemic. J. Health Biol Sci. 2020. 8(1), 1-9.
- [18] Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. J Clin Pathol. 2020. 73(7), 366-369.
- [19] Cespedes MS, Souza JCRP. SARS-COV2: uma revisão para o clínico. 2020. [acesso em 28 de abril de 2021]. Disponível em: <file:///C:/Users/Voc%C3%AA/Downloads/26-Preprint%20Text-35-1-10-20200411.pdf>
- [20] Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, *et al.* Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? Adv Rheumatol. 2020. 60, 50. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7>.
- [21] Toor SM, Saleh R, Nair VS, *et al.* T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. Immunology. 2021. 162(1), 30-43.
- [22] Barjud MB. COVID 19, uma doença sistêmica. Revista da FAESF. 2020. 4(COVID 19), 4-10.
- [23] Wang X, Gui J. Cell-mediated immunity to SARS-CoV-2. Pediatr Investig. 2020. 4(4):281-291.
- [24] Khadke S, Ahmed N, Ratts R, *et al.* Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. Virol J. 2020; 17, article 154.
- [25] Nunes MJM, Silva JCS, Oliveira LC, *et al.* Alterações neurológicas na Covid-19: uma revisão sistemática. Rev Neurociências. 2020. 28, 1-22.
- [26] Khatoun F, Prasad K, Kumar V. Manifestações neurológicas de COVID-19: evidências disponíveis e um novo paradigma. J Neurovirol. 2020. 26, 619–630.
- [27] Xiang P, Xu XM, Gao LL, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. ChinaXiv. 2020. 202003:00015.
- [28] Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. JAMA Neurol. 2020. 77(6), 683-690.
- [29] Whittaker A, Anson M, Harky A. manifestações neurológicas de COVID-19: uma revisão sistemática e atualização atual. Acta Neurol Scand. 2020. 142(1), 14-22.
- [30] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, *et al.* Associações neurológicas de COVID-19. Lancet Neurol. 2020. 19(9), 767-783.
- [31] Helms J, Kremer S, Merdji H, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020. 382(23), 2268-2270.
- [32] Nascimento OJM. Complicações neurológicas associadas ao SARS-COV2 (COVID-19) no Brasil: Organização do grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares. Revista Brasileira de Neurologia. 2020. 56(2), 05-09.
- [33] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2020. 19(3), 155-170.

- [33] Liao M, Liu Y, Yuan J, *et al.* Paisagem de célula única de células imunes broncoalveolares em pacientes com COVID-19. *Nat Med.* 2020. 26(6):842-844.
- [34] Sordi LHS, Magalhães ISO, Casselhas DA, *et al.* O papel da imunidade inata na COVID-19. *Health Sciences Journal.* 2020. 10(3), 5-8.
- [35] Bert NL, Tan AT, Kunasegaran K, *et al.* SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. 2020. 584(7821), 457-462.
- [36] Dias VMCH, Carneiro M, Michelin L, *et al.* Testes Sorológicos para COVID-19: Interpretação e Aplicações Práticas. *Journal of Infection Control.* 2020. 9(2).
- [37] Robinson FA, Mihealsick RP, Wagener BM, *et al.* Role of angiotensin-converting enzyme 2 and pericytes in cardiac complications of COVID-19 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 319(5), 1059–1068.
- [38] Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, *et al.* O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. *Arq Bras Cardiol.* São Paulo. 2020. 114(5), 805-816.
- [39] Filho PRM, Filho JASB, Santos VS. Biomarcadores de Lesão Miocárdica e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020. 115(2), 273-277.
- [40] Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. 395(10229), 1054-1062.
- [41] Poloni JAT, Jahnke VS, Rotta LN. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas.* 2020. 10.21877/2448-3877.20200017
- [42] Matos ACG, Andrade TV, Noronha NCM, *et al.* Lesão renal aguda na COVID-19 e abordagem multiprofissional. *Research, Society and Development.* 2021. 10(3), e53310313436. 2021
- [43] Monte LM, Mendes LA, Camargo RL, *et al.* Complicações atípica se características clínico-epidemiológicas do COVID-19: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde.* 2020. (46) e3699.
- [44] Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection.
- [45] Moitinho MS, Belasco AGS, Barbosa DA, *et al.* Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020. 73 Suppl 2:e20200354.
- [46] Hunt RH, East JE, Lanas A, *et al.* COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist, *Karger, Digestive Diseases.* 2021. 1(39), 119-139.
- [47] Xiao F, Tang M, Zheng X, *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterologia, ELSEVIER.* 2020. 158(6), 1831-1833.
- [48] Domingo JJS. COVID-19 and gastrointestinal tract. *Medicina Clínica ELSEVIER.* 2020. 155(2), 68-69.
- [49] Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiote. *Translational Research.* 2020. 226(1), 57-69.
- [50] Yang C, Xiao SY. COVID-19 and inflammatory bowel disease: a pathophysiological assessment. *Biomedicine & Pharmacotherapy, ELSEVIER.* 135(1), 1-8.
- [51] Zhang J, Garrett S, Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes & Diseases, ScienceDirect.* 2020. 1(1), 1-17.
- [52] Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Beware: gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19., *Revista de Gastroenterologia de México, ELSEVIER.* 2020. 85(3), 282-287.
- [53] Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, *et al.* Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Medicina Clínica Experimental.* 2020. 1(1), 1-14.
- [54] Morais LR, Silva JF, Fonseca LN, *et al.* COVID-19 e o trato gastrointestinal: fisiopatologia e evolução clínica dos pacientes. *Revista Brasileira de Revisão da Saúde.* 2021. 4(2), 4556-4569.
- [55] Rojas MAM, Vega OV, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2?. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 318(6), 1454–1462.
- [56] Liu F, Long X, Zhang B, *et al.* A expressão de ACE2 no pâncreas pode causar dano pancreático após infecção por SARS-CoV-2. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. 18 (9), 2128–2130.
- [57] Jin X, Lian J, Hu J. Características epidemiológicas, clínicas e virológicas de 74 casos de doença infectada por coronavírus 2019 (COVID-19) com sintomas gastrointestinais. *Intestino.* 2020. 69 (6): 1002–1009.
- [58] Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Artigo de revisão: gastrointestinal features in COVID-19 e a possibilidade de transmissão fecal. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. 51 (9), 843–851.
- [59] Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Padrões de lesão pancreática em pacientes com pneumonia COVID-19. *Gastroenterology.* 2020. 159 (1): 367–370.
- [60] Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, *et al.* Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020. 104386.
- [61] Equipe ACG News. American College of Gastroenterology; 2020. Joint GI Society Message on COVID-19. [acesso em 06 de maio de 2021]. Disponível em: <https://gi.org/2020/03/15/joint-gi-society-message-on-covid-19/>.
- [62] Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 e o sistema digestivo. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. 35(5), 744-748.
- [63] Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, *et al.* COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020. 73(5): 1231–1240.
- [64] Wang D., Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 pacientes hospitalizados com 2019 nova pneumonia infectada com coronavírus em Wuhan, China. *JAMA.* 2020. 323(11), 1061–1069.
- [65] Xu XW, Wu XX, Jiang XG, *et al.* Resultados clínicos em um grupo de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (SARS-Cov-2) fora de Wuhan, China: série de casos retrospectivos. *BMJ.* 2020. 368: m606.
- [66] Chen T, Wu D, Chen H, *et al.* Características clínicas de 113 pacientes falecidos com doença coronavírus 2019: estudo retrospectivo. *BMJ.* 2020. 368: m1091.
- [67] Dandan TMS, Qing YMD. Complicações hepáticas de COVID-19 e seu tratamento. *Journal of medical virology.* 2020. 92(10), 1818-1824.
- [68] Zhang C, Shi L, Wang FS. Lesão hepática em COVID-19: gerenciamento e desafios. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. 5(5), 428–430.
- [69] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de nova pneumonia por coronavírus de 2019 em Wuhan, China:

- um estudo descritivo. *Lanceta*. 2020. 395 (10223), 507–513.
- [70] Xu L, Liu J, Lu M., *et al.* Lesão hepática durante infecções por coronavírus humanos altamente patogênicos. *Liver Int*. 2020. 40(5), 998–1004.
- [71] Lai CC, Ko WC, Lee PI, *et al.* Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. 56(2), 106024.
- [72] Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos JOX, *et al.* COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal vascular Brasileiro*. 2020. 19(1), 1-11.
- [73] Zhang Y, Cao W, Jiang W, *et al.* Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020. 50(3), 580–586.
- [74] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. 173(4), 268-277.
- [75] Lima LH, Trad LS, Palangane EA, *et al.* Dados epidemiológicos sobre embolia e trombose arterial no Paraná em tempo de COVID-19. *Revista Uningá*. 2021. 57(1), 025-026.
- [76] Gomes BSG, Sá FJN, Bernardo JMF, *et al.* Disfunções Hemodinâmicas na Covid-19. *Revista Multidisciplinar em Saúde*. 2021. 2(1):2.