

# Análise fisiopatológica das manifestações clínicas respiratórias em pessoas infectadas pelo vírus SARS-CoV-2

*Pathophysiological analysis of respiratory clinical manifestations in people infected with SARS-CoV-2 virus*

Sidney Souza Rodrigues<sup>1</sup>, Rachel Andrade Galli<sup>2</sup>

## RESUMO

Na atualidade, a população mundial vive um dos momentos mais críticos e assustadores relacionados à área da saúde, onde a mutação viral da família do “coronavírus” trouxe o SARS-CoV-2, um agente patogênico que deriva da linhagem do SARS-CoV e MERS-CoV, e que ataca e debilita o funcionamento fisiológico, principalmente, do sistema respiratório. Vários países vivenciam a pandemia denominada “novo coronavírus”, vale resaltar que a escolha do nome vem das várias formas já vivenciadas desse vírus, iniciando em 1937, com os primeiros isolamentos por manifestação dessa família viral. Assim, após a descoberta dessa nova mutação dos ancestrais virais, no final do ano de 2019, acontece seu primeiro surto na China. O objetivo desse artigo é analisar a fisiopatologia do “novo coronavírus” em busca das respostas orgânicas a esse ataque. Foi utilizada a metodologia em caráter de revisão integrativa descritiva e qualitativa de artigos indexados na plataforma PubMed, SciELO e por informações disponíveis no portal Manual MSD, Ministério da Saúde do Brasil e Organização Mundial de Saúde. Os resultados encontrados indicam que as alterações fisiopatológicas manifestadas na infecção por SARS-CoV-2, possuem as características estreitamente semelhantes às encontradas na síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e na síndrome respiratória do oriente médio (MERS-CoV), que são desencadeadas por outros patógenos da família coronavírus. Conclui-se que estamos lidando com um tipo específico de pneumonia e que possui um acometimento progressivo e fatal, levando a destruição de estruturas pulmonares indispensáveis para a difusão de gases (hematose).

**Palavras-chave:** COVID-19; Novo Coronavírus; Fisiopatologia.

<sup>1</sup> Faculdade Uninassau Manaus.

<sup>2</sup> Universidade Nilton Lins.

**Editor Associado Responsável:**

Enio Roberto Pietra Pedroso

**Autor Correspondente:**

Sidney Souza Rodrigues

E-mail: sidney.fisioterapia@gmail.com

**Conflito de Interesse:**

Não há.

Recebido em: 14 Setembro 2020.

Aprovado em: 14 Dezembro 2021.

Data de Publicação: 31 Março 2022.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e32201

## ABSTRACT

Currently, the world population lives one of the most critical and frightening moments related to the health area, where the viral mutation of the "coronavirus" family brought SARS-CoV-2, a pathogenic agent that derives from the SARS-CoV and MERS-Cov, attacking and weakening the physiological functioning, mainly, of the respiratory system. Currently, several countries are experiencing a pandemic called "novel coronavirus", emphasizing that the choice of name comes from the various forms already experienced of this virus, starting in 1937, with the first isolations due to the manifestation of this viral family. Thus, the discovery of this new mutation of viral ancestors, at the end of 2019, happens its first outbreak in China and has spread throughout the world in a fast and incessant contamination, surprising health professionals who seek more and more knowledge and property to understand and treat the victims of this pandemic. The purpose of this article is to analyze the pathophysiology of the "novel coronavirus" in search of organic responses to this attack. The methodology was used as an integrative descriptive and qualitative review of articles indexed on the PubMed, SciELO platform and information available on the portal of the Ministry of Health of Brazil and the World Health Organization (WHO). The results found indicate that the pathophysiological changes manifested in the SARS-CoV-2 infection have the characteristics closely similar to those found in the severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) and in the middle east respiratory syndrome (MERS-CoV) that are triggered by other pathogens of the coronavirus family. It is concluded that we are dealing with a specific type of pneumonia and that it has a progressive, rapid and fatal involvement, leading to the destruction of pulmonary structures indispensable for the diffusion of gases (hematosis). It still has action on the production of secretion causing respiratory distress destining its victims to death

**Keywords:** COVID-19; Novel Coronavirus; Pathophysiology.

## INTRODUÇÃO

Em 2020, a população, mundialmente, sofre os impactos e repercussões negativas de uma pandemia caracterizada por uma infecção que acomete o sistema respiratório, resultando em milhares de óbitos em vários países no mundo. Tudo o que se sabe nos dias atuais, é que esse patógeno causa uma série de complicações, e que, assemelha-se à sintomatologia da pneumonia. Essa nova variação de pneumonia, chamada de COVID-19 é causada por uma nova mutação viral da família do coronavírus humano, denominado "SARS-CoV-2" ou "2019-nCoV", até então, pouco compreendido, por se tratar de algo muito recente, porém, já existem registros na literatura sobre o sequenciamento do genoma por cientistas chineses, e mais recentemente por cientistas brasileiros.

O coronavírus pertence a uma linha de vírus que desencadeiam vários sintomas, porém com uma facilidade receptiva ao sistema respiratório. Este novo patógeno foi descoberto em 31 de dezembro de 2019, posteriormente a casos notados na China. Em consequência ao perfil microscópico (semelhante a uma coroa) de alguns vírus pertencentes a esta família, os mesmos foram descritos como

"coronavírus" em 1965, apesar de isolados pela primeira vez em 1937<sup>1</sup>.

A pandemia oriunda da infecção por coronavírus (SARS-CoV-2), inicialmente com seu epicentro na China, foi definido como uma "pneumonia de etiologia desconhecida", onde os principais aspectos clínicos para o diagnóstico dessa patologia foram: febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), características radiográficas de pneumonia, leucopenia ou linfopenia e ausência de melhora após tratamento com antibiótico no período de 3 a 5 dias, de acordo com as diretrizes padrões para o tratamento de pneumonia. Os sintomas precoces foram apresentados por homens jovens, que relataram mais propensão a exposição ao mercado atacadista de frutos do mar de Huanan/*Huanan seafood wholesale market*<sup>2</sup>.

A origem do SARS-CoV-2 ainda permanece desconhecida, sendo que os primeiros casos expostos possuem correlação com o mercado atacadista de frutos do mar em Huanan, na China, o qual comercializava ilegalmente animais silvestres, tal como, morcego. Os autores relatam também que a contaminação pode acontecer de humano para humano por meio de gotículas respiratórias, contato e por contaminação fecal<sup>3</sup>.

Até dezembro do ano de 2019, existiam somente 6 tipos de vírus da família coronavírus: HCoV-229E,

HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU, SARS-CoV e MERS-CoV. Os quatro primeiros causam infecções respiratórias leves, apesar de alguns deles, raramente causarem infecções complexas em bebês e idosos. Os tipos SARS-CoV e MERS-CoV são os mais agressivos, os mesmos afetam o trato respiratório inferior, desenvolvendo, respectivamente, síndrome respiratória aguda grave e síndrome respiratória do oriente médio<sup>4</sup>.

Um estudo realizado na China sugere que a infecção pelo “novo coronavírus” ocorre prevalentemente em pessoas do sexo masculino, indicando que provavelmente o cromossomo X e os hormônios sexuais femininos desempenham um papel importante na imunidade inata e adaptativa, porém os pesquisadores não apresentaram uma explicação genética e/ou bioquímica para tal sugestão<sup>5</sup>.

Até o presente momento, ainda não existe medicamento antiviral com efeitos definidos exclusivamente para o tratamento desta infecção, as abordagens clínicas são baseadas na sintomatologia desta doença. No estudo de Mo et al. (2020)<sup>6</sup>, os pacientes hospitalizados desenvolveram pneumonia grave, edema pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou falência múltipla dos órgãos, no entanto, os aspectos e manifestações clínicas ainda são poucos conhecidos.

## MÉTODOS

O trabalho proposto possui características de uma pesquisa bibliográfica qualitativa descritiva (revisão integrativa) dos livros de fisiologia e fisiopatologia, respectivamente, de 2009 e 2012, artigos indexados na plataforma PubMed e SciELO e informações disponíveis no site Manual MSD, portal do Ministério da Saúde e da Organização Mundial de Saúde, no período de março de 2020 a abril de 2020. Para localizar artigos científicos, os termos: “COVID-19” AND “clinical manifestations”, “COVID-19” AND “clinical aspects”, “COVID-19” AND “clinical respiratory aspects”, “SARS-CoV” AND “symptoms”, “coronavirus human types”, “human coronavirus”. Este estudo incluiu artigos que abordam a etiologia, fisiopatologia, perfil epidemiológico e aspectos clínicos respiratórios de pessoas infectadas pelo vírus COVID-19. Artigos incompletos, cartas editoriais e artigos que abordam qualquer tipo de infecção que não seja pelo “novo coronavírus” humano foram excluídos. Para catalogar, analisar e gerenciar os artigos selecionados, foi utilizado o software Mendeley Desktop.

## CORONAVÍRUS

Atualmente, existem 7 tipos de vírus (conforme a Tabela 1), pertencentes a família coronavírus humano, apenas três deles (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2) se manifestam de forma mais agressiva no organismo humano, raramente os demais (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HKU) causam infecções graves em bebês e idosos<sup>4</sup>.

Em alguns estudos (Tabela 2), os principais sintomas apresentados por pacientes infectados por SARS-CoV-2, e que foram admitidos e monitorados por profissionais de saúde, são: febre, tosse, dor de cabeça, mialgia e, em casos graves, os pacientes apresentaram dispnéia.

**Tabela 1.** Tipos de coronavírus humano<sup>4,7-10</sup>.

Vírus	Ano de descoberta	Local de descoberta
<b>CoV-OC43</b>	1960	?
<b>CoV-229E</b>	1960	?
<b>SARS-CoV</b>	2002	Arábia Saudita
<b>CoV-NL63</b>	2003/2004	Holanda
<b>CoV-HKU1</b>	2005	China
<b>MERS-CoV</b>	2012	China
<b>SARS-CoV-2</b>	2019	China

?: Desconhecido.

## ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS NO SISTEMA RESPIRATÓRIO NA COVID-19 (INFECÇÃO PELO VÍRUS SARS-CoV-2)

Os inúmeros casos do novo coronavírus (SARS-CoV-2) que iniciaram em Huanan (sul da China), se proliferaram velozmente ao redor do mundo, logo, trouxeram mundialmente, uma repercussão negativa e perigosa devido à sua potencial capacidade de se transformar em uma pandemia, deixando em alerta diversos países em diferentes continentes.

Tudo que se sabe até o momento é que esta infecção acomete primariamente o sistema respiratório, até mesmo pela facilidade em transporte por essa via, assim demonstrando alterações fisiopatológicas que identificam a presença desse agente patogênico. Apresenta-se inicialmente com sintomatologia leve de afecção respiratória até, em casos mais graves, evoluindo com características de pneumonia, síndrome do desconforto respiratório (SDRA) e insuficiência respiratória levando a falência múltipla dos órgãos<sup>3</sup>.

Partindo desta linha de pensamento, em relação a fisiopatologia, pesquisas realizadas na China, demonstraram que as manifestações apresentadas pelo novo coronavírus são semelhantes a MERS-CoV e SARS-CoV, apontando uma possível correlação fisiopatológica entre ambas<sup>6</sup>.

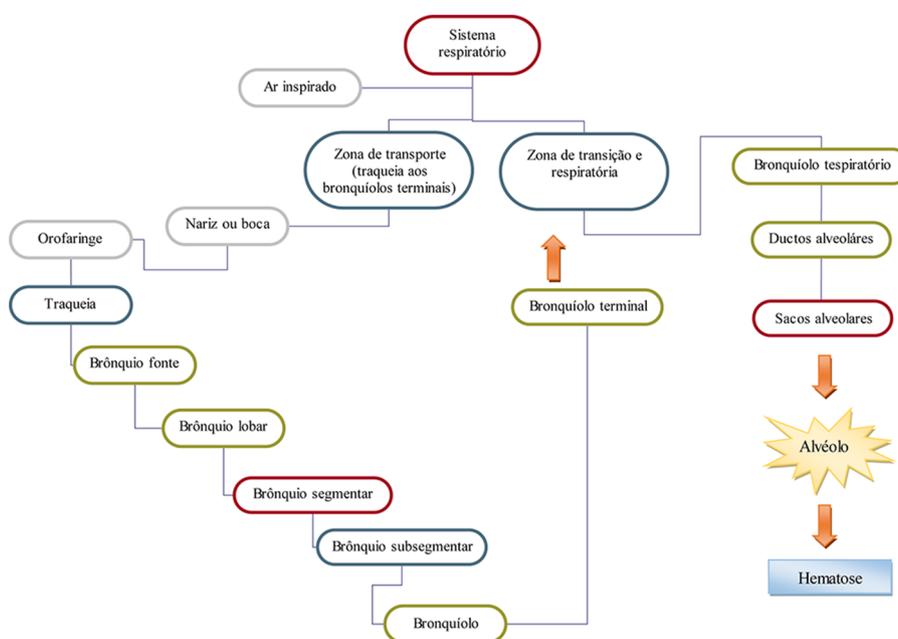
Na China, durante o início do surto, 13,8% das manifestações iniciais foram de casos severos, onde os receptores do vírus SARS-CoV-2 se encontravam presentes nos pulmões. Entretanto, a literatura aponta a forte necessidade de pesquisas que objetivem a investigação acerca da replicação, imunidade e infectividade específica deste vírus em diversas partes do corpo humano, para que auxilie a interpretações das manifestações clínicas que são expressas também, além do sistema respiratório<sup>14</sup>.

Para o entendimento fisiopatológico, é necessário o conhecimento do padrão de funcionalidade do corpo humano. Tendo em vista, o enfoque do SARS-CoV-2 sobre o sistema respiratório, o processo de hematose é uma sequência contínua e sistemática realizada através da estrutura morfofuncional respiratória (zona de transporte e zona de transição respiratória), este processo (Organograma 1) é extremamente importante para suprir a necessidade de oxigênio (O<sub>2</sub>) no organismo dos mamíferos<sup>15</sup>.

As trocas gasosas são realizadas na “unidade alveolocapilar”, onde estas estruturas são recobertas por três tipos celulares (conforme Tabela 3), sendo responsáveis pelo armazenamento, secreção de surfactante e pela fagocitação de corpos estranhos no sistema respiratório, assim garantindo a funcionalidade e proteção deste sistema<sup>15</sup>.

**Tabela 2.** Principais sintomas apresentados por pacientes infectados pelo Vírus SARS-CoV-2.

Autor(es)	Ano da pesquisa	Sinais e Sintomas
Yang et al. <sup>3</sup>	2020	Febre, tosse, dispneia, expectoração de secreção, mialgia, dor de cabeça, dor de garganta, dor no peito e aperto, calafrios, diarreia, náusea e vômito.
Cheng et al. <sup>5</sup>	2020	Febre, tosse, alta, falta de ar, mialgia, diarreia, dor de garganta.
Rodriguez-Morales et al. <sup>9</sup>	2020	Febre, tosse, dispneia, mialgia.
Lupia et al. <sup>11</sup>	2020	Febre, tosse, tosse seca, dispneia, náusea, vômito, diarreia, complicações respiratórias.
Chen et al. <sup>12</sup>	2020	Febre, Tosse, Falta de ar, mialgia, confusão mental, dor de cabeça, dor de garganta, rinorreia, diarreia, náusea e vômito.
Adhikari et al. <sup>13</sup>	2020	Febre, tosse, mialgia ou fadiga, dispneia, dor de cabeça, diarreia, hemoptise, coriza, tosse secretiva e fleuma.



**Organograma 1.** Esquema simplificado da percurso realizado pelo ar aspirado até a hematose<sup>15</sup>.

Porém, uma das principais características dos vírus é a capacidade de mutação, gerando cada vez novas formas para despistar o sistema imunológico do seu futuro hospedeiro, então a diversidade de coronavírus já classificam eles como uma disponibilidade de genoma RNA de fita simples positiva (RNA+), ou seja, são RNA mensageiros (RNAm), os quais serão traduzidos pelos ribossomos das células hospedeiras. A atual e possível hipótese sustentada para explicar a fisiopatologia do SARS-CoV-2, é que ao ser infectado, o hospedeiro apresentará uma resposta imune, entretanto, esta reação pode ser importante para patogênese das manifestações clínicas. Nos seres humanos, identificou-se que o receptor celular do novo coronavírus é a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), a qual é encontrada consideravelmente nas células do epitélio alveolar pulmonar, porém são encontradas também em células renais, cardíacas, gastrointestinais e dos vasos sanguíneos. Em decorrência desta infecção, é desencadeada a regulação negativa da expressão da ECA2, o que estimula a produção demasiada

de angiotensina II, aumentando a permeabilidade vascular do pulmão, vulnerabilizando e danificando potencialmente os tecidos pulmonares<sup>16</sup>.

Vale destacar que alterações fisiopatológicas relacionadas à coagulação sanguínea em pacientes em Wuhan na China, foram descritas em uma correspondência de série de relatos de casos. O paciente em questão, do sexo masculino, 69 anos, diagnosticado através do teste RT-PCR com o novo coronavírus, possuía comorbidades pré-existent (hipertensão, diabetes e acidente vascular encefálico), o mesmo, apresentou tosse, febre, dor de cabeça, dispneia e diarreia. Posteriormente, recebeu como tratamento para insuficiência respiratória hipoxêmica, a ventilação mecânica invasiva. Dentre os achados em resultados de exames laboratoriais pertencentes ao protocolo de admissão do paciente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), destacaram-se: leucocitose, trombocitopenia, aumento de tempo de protrombina, tromboplastina e elevação de fibrinogênio e D-dímero, marcadores que apontam o surgimento de

**Tabela 3.** Células que compõem os alvéolos<sup>15</sup>.

Célula	Função
<b>Pneumócito tipo I</b>	Recobrir o alvéolo (não se regenera)
<b>Pneumócito tipo II</b>	Armazenar e secretar surfactante e se transformar em tipo I quando ele é lesionado
<b>Macrófago</b>	Fagocitar corpos estranhos, partículas e poluentes

trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP). Em exames sorológicos, assim como o paciente supracitado, outros dois infectados pelo vírus SARS-CoV-2, manifestaram a presença de anticorpos anticardiolipina IgA, anti-β<sub>2</sub>, glicoproteína I IgA e IgG<sup>17</sup>.

Um estudo realizado com 499 pacientes graves, no Hospital Tongji da Universidade de Ciência e Tecnologia Huazhong em Wuhan, entre os dias 01 de janeiro a 13 de fevereiro de 2020, demonstrou que a produção exacerbada de trombina e o desligamento da fibrinólise são os produtos da disfunção das células do endotélio, fenômeno desencadeado pelo processo infeccioso, o que resulta no aumento na coagulação dos pacientes com SARS-CoV-2. Outro fenômeno descrito pelos pesquisadores após uma dissecação pulmonar recente, foi a oclusão e microtrombose em pequenos vasos pulmonares, fenômeno que é justificado pela hipóxia no paciente grave, a qual estimula a formação de trombose e aumento da viscosidade sanguínea<sup>18</sup>.

Além disso, evidências clínicas atuais indicam que os casos mais graves, são singularizadas por hiperinflamação, desequilíbrio no sistema angiotensina-aldosterona, um peculiar tipo de vasculopatia, microangiopatia trombótica e coagulopatia intravascular. Por meio dessas evidências clínicas alguns pesquisadores defendem a hipótese de que a coagulopatia induzida na doença COVID-19 está

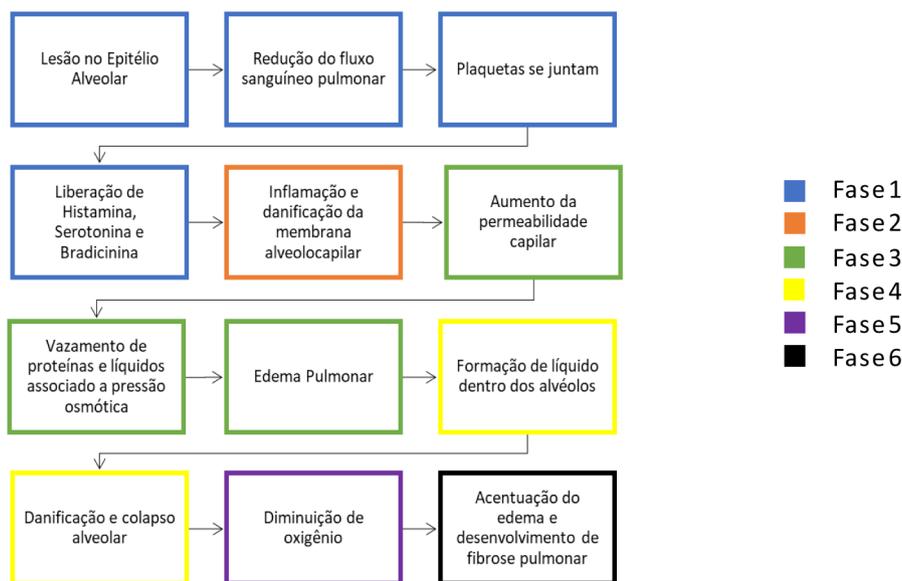
estritamente ligada ao aumento do processo inflamatório, alterações das células endoteliais e desequilíbrio do sistema renina-angiotensina<sup>19</sup>.

**PNEUMONIA, SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA) E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA (IR)**

A pneumonia é definida como um processo infeccioso que dificulta a ventilação e difusão pulmonar. Microrganismos, tais como: fungos, bactérias e vírus são os agentes que deflagram esta infecção. Essa patologia é classificada em adquirida na comunidade e hospitalar (quando o contágio ocorre em ambiente hospitalar ou até 48 horas após a alta do paciente)<sup>20</sup>.

Ainda, de forma incomum, existe uma outra variação de sintomas e características que não se relacionam ao diagnóstico de pneumonia diretamente, porém, trata-se de uma forma diferenciada desse diagnóstico que, comumente é infectada pelo *Mycoplasma Pneumoniae*, onde apresenta como sintomas dores na base pulmonar, relatada pelo paciente como dores nas costas, e ausência de secreção. Na maioria dos casos apresentam sequelas neurais e limitantes como, por exemplo, a síndrome de Guillan-Barré e complicações do próprio sistema respiratório, como o derrame pleural, diminuindo a amplitude de movimento (ADM) da região torácica dificultando a captação de O<sub>2</sub>. Sua maior incidência acontece nas regiões que possuem clima tropical pelo aumento da umidade e, conseqüentemente, facilidade dos mesmo em proliferação de microrganismos.

Conforme a fisiopatologia da pneumonia descrita acima, o patógeno, na tentativa de invasão ao organismo sadio, estimula o corpo a produzir reflexos que objetivam o expelir através da tosse e da mucosa mucociliar que se localiza a “zona de transporte”, porém quando o mesmo não consegue expelir o agente infeccioso, reações inflamatórias e imunes são iniciadas, principalmente no tecido intersticial do pulmão e dos alvéolos. Quando esse processo de defesa é ativado, os alvéolos inflamados são inundados por exsudato e, posteriormente, outras células e proteínas (hemácias,



**Organograma 2.** Fases da síndrome do desconforto respiratório agudo<sup>20</sup>.

leucócitos e fibrinas) se unem formando consolidações nos tecidos do pulmão, que se tornam visíveis em imagens radiográficas. Os danos e destruição dos pneumócitos tipo II são ocasionados pela junção de receptores presentes no epitélio respiratório aos patógenos, tal fenômeno acontece e se expande nos pulmões quando uma infecção viral se associa à infecção bacteriana (comumente na pneumonia adquirida na comunidade). Em virtude de lesões situadas no epitélio alveolar (composta por pneumócitos I e II) e no endotélio vascular (que possuem a enzima conversora de angiotensina), uma cascata inflamatória grave é deflagrada, o que por volta de 24 a 48 horas, torna-se na síndrome do desconforto respiratório agudo. Neste caso, os mediadores químicos da inflamação excitam a vasodilatação alveolar, o que aumenta da permeabilidade histológica pulmonar do espaço alveolar, provocando o edema pulmonar, destruindo acentuadamente os pneumócitos II, acumulando secreção e inibindo a produção de surfactante, chegando ao seu produto final, que é caracterizado pelo colapamento alveolar (atelectasia). A SDRA pode ser revertida por um diagnóstico precoce, e em alguns casos acontecem a perda de volume e função pulmonar, que é atribuída ao processo deliberado no Organograma 2<sup>20</sup>.

Na pneumonia, a difusão dos gases é dificultada, causando a hipóxia e acidose metabólica. Uma vez o tratamento adequado aplicado no paciente diagnosticado, a cura é atingida, porém deixando sequelas significativas que podem ser fatores de risco para outras doenças do trato respiratório. Ainda, interfere em todo equilíbrio do corpo, atingindo, principalmente, a homeostase dos níveis de ácido no sangue que acomete todo ciclo de energia celular para suprir a funcionalidade dos sistemas. Assim, fortalece a preocupação em pacientes com históricos de acometimentos respiratórios em adquirir o SARS-CoV-2, por se tratar de um vírus que tem mais intimidade com o sistema respiratório e, nesse caso, terá uma facilidade de adentrar no mesmo, podendo agravar ainda mais sua funcionalidade<sup>20</sup>.

### MANIFESTAÇÕES DO SARS-CoV-2 EM OUTROS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Ainda que alguns estudos enfatizem, principalmente, o ataque ao sistema respiratório, de acordo com pesquisas publicadas em bases de dados científicas, identificam-se possíveis correlação de manifestações clínicas em outros sistemas do corpo humano associado ao SARS-CoV-2, tais como: cardiovascular, digestório e sistema nervoso central.

Entretanto, deve-se manter a cautela no diagnóstico destes eventos em outros sistemas relacionado ao “novo coronavírus” humano, especialmente no que se refere a alterações neurológicas, pois as evidências das manifestações neurológicas ainda são escassas e possuem qualidade baixa<sup>21</sup>.

Evidências mostram que comorbidades cardiovasculares pré-existent (hipertensão, doença coronariana e cardiomiopatias) e a idade avançada, são potenciais riscos para o comprometimento cardíaco e óbito de pacientes infectados pelo “novo coronavírus”. As alterações cardíacas são marcadas pelo aumento de troponina, que pode apontar lesão do músculo miocárdio, incluindo a miocardite e disfunção na diástole do ventrículo esquerdo<sup>22-24</sup>.

Reforçando a ligação do vírus SARS-CoV-2 ao receptor presente na enzima conversora de angiotensina II, sabemos da existência da mesma no sistema gastrointestinal e vale ressaltar que a enzima é presente de forma abundante

nesse sistema, especificamente no intestino delgado. Ainda, a etiopatogenia da diarreia não está completamente compreendida, porém, existe a hipótese de que a infecção por este vírus desencadeie mudanças na permeabilidade do intestino, o que provavelmente causa a má absorção de moléculas pelos enterócitos<sup>25,26</sup>.

### CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que apesar da escassez de estudos que expliquem a fisiopatologia da COVID-19 (infecção por SARS-CoV-2), as pesquisas descrevem que estamos lidando com um tipo específico de pneumonia, que possui relação direta com a SDRA e IR, devido ao acometimento progressivo, veloz e fatal que é desencadeado. Neste caso, a homeostasia respiratória é acometida, consequentemente se tornando responsável por promover e destruir as estruturas pulmonares indispensáveis para a difusão de gases (hematose), em alguns casos, levando a sua vítima ao óbito. Assim, sugerimos que as pesquisas continuem buscando possibilidades de prevenção, tratamento e cura para esta patologia, afim de diminuir os riscos, complicações e mortes.

### COPYRIGHT

Copyright© 2020 Rodrigues et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons. Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

### REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Coronavírus [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020; [acesso em 2020 Mar 23]. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#casossuspeito>
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382(13):1199-207.
3. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020 Abr;80(4):388-93.
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020 Abr;92(4):418-23.
5. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, Qin L, Pan Z, Yan F, et al. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Jul;215(1):121-6.
6. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar;ciaa270. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>
7. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Human coronaviruses (HCoV). *Pathol Biol.* 2009 Mar;57(2):149-60.

8. Bradley B, Bryan A. Emerging respiratory infections: the infectious disease pathology of SARS, MERS, pandemic influenza, and legionella. *Sem Diagn Pathol.* 2019 May;36(3):152-9.
9. Rodriguez-Morales A, Cardona-Ospina J, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana J, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar/Apr;34(2020):101623.
10. Manual MSD. Versão para profissionais de saúde - coronavírus [Internet]. Brasil: Manual MSD; 2020; [acesso em 2020 Mar 23]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional>
11. Lupia T, Scabini S, Pinna SM, Di Perri G, Rosa F, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: a new challenge. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Jun;21:22-7.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
13. Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020 Mar;9(1):29.
14. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 Abr;581(7809):465-9.
15. Aires MM. *Fisiologia.* 4<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
16. Favalli E, Ingegnoli F, Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!. *Autoimmun Rev.* 2020 Mai;19(5):1-7.
17. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Abr;382(17):e38.
18. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 Mai;18(5):1094-9.
19. Henry B, Vikse J, Benoit S, Favalaro E, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta.* 2020 Ago;507(2020):167-73.
20. Braun CA, Cindy MA. *Fisiopatologia: alterações funcionais na saúde humana.* Porto Alegre: Artmed; 2009.
21. Asadi-Pooya A, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2020 Jun;413:11632.
22. Xiong T, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020 May;41(19):1798-800.
23. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul;5(7):811-8.
24. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin J, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020 Mar;141(20):1648-55.
25. D'Amico F, Baumgart D, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;18(8):1663-72.
26. Burgueño J, Reich A, Hazime H, Quintero M, Fernandez I, Fritsch J, et al. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2020 May;26(6):797-808.

