

Primeiro ano de pandemia COVID-19: o que se sabe sobre seus constructos fisiopatológicos

First year of the covid-19 pandemic: what is known about its pathophysiological constructs

Daniel Andolfato^{a*}, Junior Antônio Lutinski^b, Lucimare Ferraz^a

^a Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

^b Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

* Correspondência: dan.andolfatto@gmail.com

RESUMO

A COVID-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2, que provocou uma situação emergente de saúde pública, dizimando milhões de pessoas e deixando outros problemas sociais. Esse estudo teve por objetivo apresentar os construtos fisiopatológicos no primeiro ano da pandemia. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada a partir de pesquisas nas bases Biblioteca Virtual de Saúde, Periódicos Capes, PubMed, Cochrane com os descritores padronizados 'Pathophysiology' combinados por meio do operador booleano AND. Selecionaram-se artigos publicados no primeiro ano da pandemia de qualquer idioma e que tratassem desse tema. Os resultados dessa revisão constataram que a COVID-19 possui três fases fisiopatológicas: inoculação; pneumonia; e hiperinflamação sistêmica. Cada fase define as manifestações clínicas e a evolução da doença, bem como, os exames a serem realizados. Apesar de inúmeros estudos, ainda há lacunas como a evolução rápida da infecção e as definições dos processos fisiopatológico e as sequelas dessa morbidade.

ABSTRACT

COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus, which has triggered an emerging public health situation, decimating millions of people and leaving other social problems. This study aimed to present the pathophysiological constructs in the first year of the pandemic. This is a narrative review of the literature, based on searches in the Virtual Health Library, Capes Periodicals, PubMed, and Cochrane databases with the standardized descriptors 'Pathophysiology' combined using the Boolean AND operator. Articles published in the first year of the pandemic in any language dealing with this topic were selected. This review found that COVID-19 has three pathophysiological phases: inoculation; pneumonia; and systemic hyperinflammation. Each phase defines the clinical manifestations and evolution of the disease, as well as the tests to be performed. Despite numerous studies, there are still gaps such as the rapid evolution of the infection and the definitions of the pathophysiological processes and the sequelae of this morbidity.

HISTÓRICO DO ARTIGO

Enviado: 19 junho 2021

Aceito: 08 maio 2023

Publicado: 13 setembro 2023

PALAVRAS-CHAVE

SARS-CoV-2; COVID-19;
Pandemia; Fisiopatologia

KEYWORDS

SARS-CoV-2; COVID-19;
Pandemic;
Pathophysiology

Introdução

A COVID-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2. Foi identificado pela primeira vez na cidade de Wuhan na China no ano de 2019 no dia 08 de dezembro de 2019¹. Na data de 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde declarou o surto de Coronavírus como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e em 11 de março declarou estado de pandemia, contando com 110 mil casos e 4 mil óbitos espalhados por todos os continentes². O SARS-CoV-2 é um vírus zoonótico da família do coronavírus que provoca a Síndrome do Desconforto Respiratório Aguda. A magnitude da contaminação pela doença deve-se ao potencial de transmissão por gotículas entre as pessoas infectadas³.

Exato um ano após a declaração da pandemia pela Organização Mundial de Saúde, marco histórico da crise da saúde no mundo moderno, 11 de março de 2021 registrou-se globalmente 117.799.584 milhões de casos confirmados, incluindo 2.615.018 mortes notificados à OMS. Até a referida data, as vacinas, como principal medida de combate à pandemia, havia sido administrada num total de 300.002.228 doses³.

Em meio a maior doença pandêmica do último século da humanidade, a COVID-19, já dizimou mais de 3 milhões de pessoas em pouco mais de um ano após os

primeiros casos³. A pandemia gerou problemas sociais e sanitários, tornando-se uma crise mundial na saúde, transcendendo os aspectos antropocênicos, naturais, biológicos e geopolíticos. Mesmo realizando as orientações preventivas, qualquer pandemia conturba as relações sociais, culturais e econômicas, além das famílias, da educação e da saúde das pessoas⁴.

Nesse cenário de crise, torna-se importante a abordagem de informações verídicas e condizentes dos construtos fisiopatológicos e das consequências clínicas sobre essa morbidade, uma vez que há uma infodemia⁵ e o estancamento da desinformação é primordial para comunicação efetiva⁶.

Responder questões sobre a COVID-19, vem de encontro ao roteiro das principais prioridades de pesquisa segundo o *Global Research Roadmap* da Organização Mundial de Saúde. Este, inclui a história natural do vírus, epidemiologia, diagnóstico, gerenciamento clínico, considerações éticas e ciências sociais, bem como objetivos de longo prazo para a terapêutica e vacinas⁷.

Nessa perspectiva, este estudo objetiva apresentar os construtos fisiopatológicos do SARS-CoV-2 referentes a forma de transmissão e disseminação, processos imunológicos inatos e adaptativos, manifestações clínicas, as formas de diagnóstico, segundo os estudos

científicos publicados no primeiro ano da pandemia COVID-19.

Métodos

Trata-se de um estudo narrativo dos materiais publicizados, entre 11 de março de 2020 à 10 de março de 2021, nas fontes de dados Cochrane, Periódicos Capes, PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde. Os estudos de revisão narrativa são publicações amplas, em que os materiais utilizados são analisados de forma generalizadas e incorporam os trabalhos por responderem os objetivos propostos⁸.

A importância de utilizar uma revisão narrativa para a problemática que este estudo visa a responder se dá pelo fato da COVID-19 ser uma doença nova/emergente, em que todo material publicizado sobre ela, até momento, é de suma relevância de ser considerado. Desde modo, outros tipos de revisões não seriam capazes de considerar todos os aspectos e fontes de informações que contribuem para compressão da pandemia. Portanto, essa revisão narrativa para construir o 'estado de arte' da COVID-19 em seu primeiro ano de pandemia, aglutinou as diversas fontes de informações, sejam elas de materiais publicados em bases de dados de periódicos científicos, como também de instituições governamentais e balizadoras de práticas de saúde, como OMS e OPAS.

Para compor essa revisão, a busca das publicações ocorreu com os descritores/termos na linguagem inglesa: *Pathophysiology* AND COVID-19. Considerando que a COVID-19 é uma doença nova/emergente, todo material publicizado e validado sobre ela, nesse momento é relevante de ser considerado para uma narrativa. Contudo, os seguintes critérios de inclusão foram considerados: materiais dos idiomas inglês, espanhol e português, revisados por pares e publicados nesses formatos: artigos, relato de casos, editoriais. Também foram incluídos documentos, notas técnicas e boletins epidemiológicos. Todos os títulos e resumos dos estudos identificados passaram por leitura e análise de dois autores para adotar os critérios de elegibilidade. Enquanto a leitura da íntegra dos estudos incluídos foram realizadas por um único autor.

Ao todo foram identificados 181 estudos, sendo 44 repetidos e 137 selecionados. Destes foram excluídos 68 manuscritos por não atender substancialmente os propósitos dessa revisão. Após considerar os critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 69 para compor essa narrativa conforme a **Figura 1**.

Resultados e Discussão

A seguir são apresentados os resultados e a discussão dos autores que publicizaram estudos sobre: transmissão, resposta imunológicas, patogenicidade, manifestações clínicas da COVID-19, em seu primeiro ano de pandemia. O material oriundo dessa revisão está exposto de forma narrativa, impessoal e imparcial.

Os resultados encontrados da identificação e seleção dos artigos referentes aos construtos fisiopatologia estão devidamente classificados por temas, referências e sínteses conforme o **Quadro 1**.

Transmissão e disseminação do SARS-CoV-2

A primeira fase da disseminação da doença, ocorreu em dezembro de 2019 com o surto local em Wuhan na China, devido a exposição no Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan, onde são comercializadas espécies de animais selvagens⁹. Essa fase foi até 13 de janeiro de 2020, quando surgem casos fora de Wuhan, sendo que nesse contexto já havia a contaminação direta entre pessoas. Antes do dia 13 de janeiro, no dia 7 de janeiro foram identificados pacientes com a doença que não haviam visitado o mercado atacadista de alimentos mais de 14 dias antes do início dos sintomas¹⁰.

O processo de transmissão ficou bem claro em 21 de janeiro de 2020, quando a OMS tuitou que a contaminação entre os profissionais da saúde deixava evidente que a transmissão ocorre de pessoa para pessoa. Assim, a OMS publicou a primeira orientação técnica a respeito do atendimento domiciliar para pacientes com suspeita de infecção¹¹.

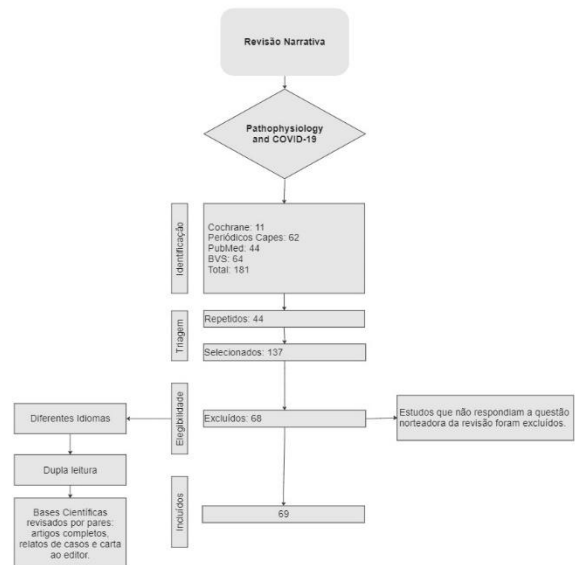


Figura 1. Fluxograma/Prisma de identificação e seleção dos artigos. Chapecó, SC, Brasil (2021). **Fonte:** próprios autores.

A transmissão de pessoa para pessoa acontece por meio de três formas: (1) gotículas respiratórias de pessoa para pessoa em ambientes fechados; (2) Entre as pessoas e o meio ambiente contaminado através de contato com aerossóis circulantes no ar e; (3) Entre pessoas e contatos com superfícies contaminadas^{12, 13}. Os estudos de revisão apontaram que o SARS-CoV-2 pode permanecer ativo em diferentes superfícies a saber: na forma de aerossol por 3 horas; cobre por 4 horas; papel 24 horas; plástico e aço inoxidável por três dias¹².

Estudos afirmaram que o período de incubação tem sido de dois a 14 dias, mas pode chegar até 27 dias¹⁴. O tempo médio desde a exposição até o início dos sintomas é de cinco dias e 97,5% das pessoas

desenvolvem os sintomas em 11,5 dias¹³. A COVID-19 é uma infecção viral altamente transmissível, silenciosa e patogênica que leva a Síndrome Respiratória Aguda Grave¹⁵.

Quadro 1. Resultados da identificação e seleção dos artigos referentes aos temas, referências e síntese do material encontrado no primeiro ano da pandemia da COVID-19, 2021.

Tema	Referências	Síntese
Transmissão e Disseminação do SARS-CoV-2	BHAT et al. CARVAJAL; PARRA; SILANO, GUO et al. SHEREEN et al. GONZÁLEZ G. LI et al. PENG et al. SEPÚLVEDA C.; WAISSBLUTH A.;	Descreve o processo de transmissão da COVID-19, ocorrendo de pessoa para a pessoa e por meio de contato com as mucosas oral, nasal ou mucosas depois de tocar se aproximar com pessoas e superfícies contaminadas com SARS-CoV-2.
Resposta Imunológica	PARRA-IZQUIERDO; FLOREZ-SARMIENTO; ROMERO-SANCHEZ. YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI. ZHAO et al. BASTARD et al. CARVAJAL; PARRA; SILANO, MARKET et al. SINGH et al.	Relata respostas imunológicas naturais e adaptativas a partir da identificação de antígeno. Descreve as funções das células de defesa do organismo.
Patogenicidade	CARVAJAL; PARRA; SILANO. DHOCHAK et al, GATTIONI et al. PÉREZ A; CORDERO R; AVENDAÑO C. STEARDO et al., (2020) XIAO; SAKAGAMI; MIWA. YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI. JAIN; DOYLE. KASAL; LORENZO; TIBIRIÇÁ. MEFTAH I et al. ROCHA., GENGLER et al. YLIKOSKI; MARKKANEN; MÄKITIE.	Abordou os processos patológicos provocados pela COVID-19, no sistema respiratório, gastrointestinal, cardíaco, hematológico, renal e neural e sensorial. Evidenciou as alterações orgânicas sistêmicas e múltiplas decorrentes da infecção do SARS-CoV-2 e a atuação paralela do sistema imunológico.
Manifestações Clínicas	ABOU-ISMAIL et al., ASGHARPOUR et al., CARVAJAL; PARRA; SILANO. NG et al., PETROVIC et al., PIAZZA; MARROW. PIERINI et al. SEPÚLVEDA C.; WAISSBLUTH A.; GONZÁLEZ G. SHRESTHA et al., SINGH et al., TU et al., YLIKOSKI; MARKKANEN; MÄKITIE, YU; SUN; FENG. AHMADIAN et al., DAS., ABOUD et al., TSATSAKIS et al., SIRIPANTHONG et al., RODRIGUEZ-MORALES et al., LIU et al., LIU et al., (2020b) TERCEIRO; VIETTO. POOR et al., VIOLETIS et al., BARROS et al., GRASSELLI et al., SABIONI et al., STEARDO et al., WIERSINGA et al. YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI.	Evidencia as principais manifestações clínicas decorrentes da infecção da COVID-19, como sinais e sintomas, nas diferentes formas de gravidade da doença.
Diagnóstico	CARVAJAL; PARRA; SILANO; SINGH et al., CORMAN et al. GONZÁLEZ G., SEPÚLVEDA C.; WAISSBLUTH A.; DAS; LEVETT et al., LIU et al. PARASHER; RAFIEE et al., SINGH et al.,	Consiste em demonstrar os exames de imagens, imunoenzimáticos, imunoenzaios, laboratoriais realizados para diagnosticar a doença COVID-19.

Fonte: autores.

Resposta imunológica inata e adaptativa

A primeira resposta imunológica a ser ativa é a inata, quando as células de defesa do organismo identificam os antígenos (vírus) ou corpos estranhos, neste caso o SARS-CoV-2. São três tipos de células de defesa: as células epiteliais, macrófagos alveolares e células dendríticas¹².

Após a resposta inata, inicia-se a resposta imunológica adaptativa por meio das células T (Linfócitos T CD4+ e CD8+) ativadas pelas células dendríticas e macrófagos. As CD4+ ativam as células B a promover a produção de anticorpos específicos para matar o vírus infectante. As CD8+ realizam a apoptose das células infectadas com o vírus¹⁶. Os anticorpos produzidos pelas

células CD4+ são proteínas chamadas de imunoglobulinas, para reconhecer e eliminar outras células infectadas com o vírus. Se resposta adaptativa for forte o suficiente, pode prevenir a progressão para doença grave ou reinfeção pelo mesmo vírus¹⁷.

O recrutamento maciço e duradouro das células de defesa para os pulmões durante a infecção levou a achados laboratoriais no sangue periférico de linfopenia e altas concentrações de mediadores pró-inflamatórios como interleucinas (IL-6; IL-10) e fatores estimuladores de colônia como os granulócitos, proteínas inflamatórias de monócitos; fator de necrose tumoral. Conforme a gravidade da doença, mais concentrações de IL-6

presente no sangue periférico¹⁸.

Em um estudo encontrou-se notavelmente, 95 (94,05%) dos 101 pacientes com a forma grave da doença desenvolveram a neutralização dos auto-Abs contra IFNs tipo I. A hipótese de que a neutralização de auto-Abs contra IFNs tipo I pode ser a base da COVID-19 na sua forma grave ao prejudicar a ligação de IFNs tipo I ao seu receptor e a ativação da via responsiva e jusante (BASTARD et al., 2020). A redução no número de células NK circulantes e um fenótipo exaurido após a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser resultado preditivo da progressão e gravidade da COVID-19¹⁹.

Os resultados indicam que pode haver função dupla das células NK durante a patogênese do coronavírus. A primeira função indica que as células NK em indivíduos saudáveis de baixo risco reconhecem as células infectadas com SARS-CoV-2 por meio de proteínas virais na superfície das células infectadas e através da detecção de citocinas e quimiocinas produzidas em resposta à infecção. Estas células são hipotetizadas como sendo capazes de induzir apoptose por liberarem grânulos citotóxicos. A segunda função envolve os indivíduos de alto risco, em que as células NK disfuncionais podem não reconhecer e responder à infecção por SARS-CoV-2 devido às estratégias de evasão imune empregadas pelo vírus. É hipotetizado que um acúmulo de células epiteliais infectadas e células imunes inatas, monócitos-macrófagos e neutrófilos, liberam citocinas e quimiocinas que recrutam células imunes, incluindo células NK, para os pulmões. Isso pode resultar na indução de uma tempestade de citocinas, liderada por IFN- γ ¹⁹.

Patogenicidade da COVID-19

A COVID-19 possui três fases fisiopatológicas, a inoculação, a infecção do Sistema Respiratório Inferior e a terceira fase a hiperinflamação sistêmica. Apresenta-se raciocínio da seguinte forma: I - Início da Hipóxia; II - Disfunção Endotelial; III - Manifestações Pulmonares da doença²⁰. Estes autores contrariam a classificação das etapas da pneumonia da COVID-19 baseados no editorial de Gattioni et al. (2020) por meio dos fenótipos do 'tipo L' e 'tipo H'. O 'tipo L' correspondentes ao Estágio 2 e 3 da pneumonia. Contudo, o estudo de Pérez; Cordero e Avendaño, juntamente com outros autores abordam em três etapas fisiopatológicas²¹:

Etapa I – A fase da Inoculação (fixação, inoculação, replicação, maturação e transmissão do SARS-CoV-2). As espículas do SARS-CoV-2 interage com a ECA2 sofrendo ação de quebra pela TMPRSS2 e o vírus adentra à célula. Porém, quando o ECA2 é clivado pela protease ADAM17, o SARS-CoV-2 não entra na célula, protegendo-as. A disfunção da ECA2 causada pela infecção por SARS-CoV-2 pode piorar a gravidade da doença²².

De acordo com os autores Yuki; Fujioji e Koutsongianaki (2020), o ciclo de vida do vírus no hospedeiro consiste em cinco etapas: fixação, penetração, biossíntese, maturação e liberação. A fixação

e a penetração ocorrem na região nasossinusal em células epiteliais, entre o vírus e os receptores ECA2. O SARS-CoV-2 regula negativamente a ECA2 nas células epiteliais alveolares tipo II²⁰.

Ao penetrar nas células hospedeiras através de endocitose ou fusão da membrana, o mRNA inicia sua biossíntese gerando novas partículas virais. Logo, após inicia-se o processo de maturação e liberação do vírus no meio extracelular, fase de transmissão, ainda na região nasossinusal^{12; 21; 23}.

A maioria dos pacientes conseguem conter a infecção neste ponto através do sistema imunológico. Outros pacientes desenvolvem a forma grave da doença, uma resposta imunológica exacerbada intensa, comprometendo várias funções orgânicas (21)

Etapa II: Refere-se a etapa em que há comprometimento infeccioso do sistema respiratório inferior de ambos os pulmões. O vírus SARS-CoV-2 provoca uma reação inflamatória sistêmica, em que ocorre a produção de exsudato, uma mistura de fibromióides, partículas de membrana hialinos, infiltrados inflamatórios intersticiais ricos em linfócitos. Nos espaços interalveolares foram encontradas células atípicas multinucleadas indicando trocas citológicas virais. Nesta etapa leva a situação clínica de pneumonia, que diminui a ventilação respiratória e precisa de hospitalização²¹.

Etapa III: Ocorre uma hiperinflamação sistêmica, numa minoria de pacientes, desenvolve a etapa mais crítica da doença, pois se comporta de forma extrapulmonar atingindo outros órgãos. Divide-se em duas fases.

A primeira fase (IIIa) é como se o paciente tivesse uma resposta inflamatória primária. Esta por sua vez pode ter três principais causas, a primeira e mais provável, replicação viral rápida e acelerada, que causa a apoptose de células epiteliais aumentando a difusão vascular, desencadeando a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatória, recrutando infiltrados celulares. Explica-se a leucopenia periférica. A segunda provável causa da doença é a desregulação da proteína de membrana ECA2 que provoca uma inflamação rápida, por provocar aumento da permeabilidade vascular. Assim, provocando edemas e conseqüentemente disfunções orgânicas^{24; 21; 22}. A inflamação excessiva desempenha um papel importante na patogênese da doença e são debilitantes, incluindo o choque séptico²⁵. A terceira causa se dá pela resposta antiviral, ou seja, o sistema imunológico provoca apoptose pelo aumento das respostas pró-inflamatórias.

A segunda fase (IIIb) pressupõe a generalização da resposta imunológica adaptativa e o surgimento de anticorpos neutralizantes podem causar o dano pulmonar persistente, aumentando o risco de morte. Pressupõe, que o IgG anti-S altere a polaridade dos macrófagos por meio da inibição da interação do receptor Fc do macrófago e a IgG anti-S mais o vírus. O

resultado da interação é a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, e/ou a ativação da via clássica do Sistema Complemento, levando um maior dano celular. Acredita-se que o descontrole da resposta inflamatória cause uma liberação exagerada de citocinas e quimiocinas provocando uma síndrome generalizada e disfunções multiorgânica seguido de morte²¹.

Outro apontamento científico é a regulação negativa da ECA2 no epitélio pulmonar. Sem efeitos na oposição da ECA1, as células endoteliais dos capilares pulmonares se protegem, diminuindo o nível de atividade protetora da ECA2-Ang-1-7-mas-R, enquanto aumenta-se o nível de atividade prejudicial da ECA1-Ang-II-AT1-R. Possivelmente, o efeito deletério mais precoce da hiperatividade da ECA1-Ang-II-AT1-R seja a liberação de um vasoconstritor potente como a endotelina-1, do endotélio pulmonar. A ECA2-Ang-1-7-mas-R inibe a liberação de óxido nítrico no endotélio pulmonar. O desenvolvimento da vasoconstrição pulmonar severa resulta na angiogênese e a fração de *shunt* (linha venoarterial) aumenta e ocorre hipóxia grave. A progressão da ruptura da barreira alveolar-capilar, as proteínas, fibrina, células e fluido vazam para o espaço alveolar, resultando em opacidades em vidro fosco desiguais em ambos os pulmões e identificados por tomografia computadorizada²⁰.

A interação 'endotelial-epitelial' desempenha um papel importante na progressão da doença. Após a ruptura da membrana alveolar-capilar, o SARS-CoV-2 entra nos capilares pulmonares e desenvolvem um processo inflamatório e coagulante ativado. Isso acelera a indução das células epiteliais e endoteliais alveolares e orquestra a tempestade de citocinas²⁰.

O endotélio desempenha um papel fundamental na disfunção orgânica associada à infecção grave e consequência a sepse. As evidências acerca da fisiopatologia tomam sentido único quando culminam nas diversas complicações da COVID-19 como a disfunção microvascular, com ênfase no sistema renina-angiotensina²⁶.

A revisão trouxe o contexto da fisiopatologia em crianças. As postulações mais comentadas indicam a diminuição de receptores ECA2 em crianças, e também por ter uma resposta inflamatória imune inata menos evoluída. Assim, diminuem as possibilidades de uma hiperinflamação^{21; 27; 28}.

No casos dos idosos suscetíveis a imunodepressão e a menor capacidade de regeneração do epitélio alveolar, por conta da senescência e de outras exposições, é um grupo de risco vulnerável para contrair a infecção pela COVID-19 e subsequentemente a morte²⁷. Os idosos também podem ter predisposição em produzir mais citocinas pró-inflamatórias²⁴.

Manifestações Clínicas

Os autores Yuki; Fujiog e Koutsongiannaki (2020) propuseram uma classificação dos sintomas da doença

COVID-19 conforme **Quadro 2**.

Quadro 2. Classificação dos sintomas e manifestações clínicas da COVID-19, 2021

Classificação/Quadro Clínico	Sintomas / Manifestações clínicas
Assintomático	Teste positivo para COVID-19 e teste de imagem do tórax normal. Sem quaisquer sintomas e sinais clínicos.
Leve	Sintomas como febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, espirros ou sintomas digestivos náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia.
Moderado	Pneumonia (febre frequente, tosse) sem hipoxemia evidente, tomografia computadorizada de tórax com lesões.
Forte	Pneumonia com hipoxemia (SpO2 <92%).
Crítico	Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), pode ter choque, encefalopatia, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, disfunção de coagulação e lesão renal aguda.

Fonte: autores.

Os sintomas mais comuns são febre, tosse seca, falta de ar, fadiga e dor muscular e dor de cabeça^{12; 13; 29; 30; 31; 32}.

Numa estimativa bem menor, até 13% da infectados desenvolvem a forma grave da doença que causa pneumonia, choque, insuficiência respiratória e falência em múltiplos órgãos seguido de morte^{31; 33}. Os sintomas extrapulmonares da COVID-19 podem ter dominância do sistema autônomo simpático (e função parassimpática reduzida), pois o Sistema Nervoso Central pode ser ativado acentuadamente pelo eixo neuro imunológico sobre um reflexo inflamatório devido à defesa imunológica inadequada²⁵.

As manifestações clínicas evidenciadas durante a infecção grave da COVID-19 ocorreram em múltiplos órgãos. Sendo está uma forma responsiva do corpo controlar a infecção pelo vírus. A infecção por SARS-CoV-2 pode comprometer as funções pulmonares, hematológicas, cardiovasculares, renais, gastrointestinal, neurológicas, sensoriais, cutâneas e suscetibilidade infecciosa³⁴.

Manifestações clínicas pulmonares

As manifestações clínicas pulmonares se apresentam semelhantes a uma gripe normal. Iniciando com irritação na garganta, evolui para tosse seca e dispneia. Numa revisão sistemática avaliaram-se 43 estudos com 3.600 pacientes, 60,3% referiram tosse³², 45,6% dispneia³¹, 23,5% dor na garganta.

Os pacientes com COVID-19 gravemente enfermos têm mecânica pulmonar preservada, apesar de graves anormalidades nas trocas gasosas, porém é mais consistente com doença vascular pulmonar^{35; 36}. De acordo com os estudos, entre 32,8% a 41,8% evoluem para a síndrome do desconforto respiratório agudo^{31; 33}.

Manifestações clínicas hematológicas

As manifestações clínicas do tipo hematológicas consistem em eventos trombóticos durante a infecção grave da COVID-19 a partir de alterações laboratoriais como linfopenia, neutrofilia, aumento do tempo de protrombina e elevação de Dímero-D^{12; 37}. Achados laboratoriais definem o prognóstico da doença COVID-19 como fator de risco independente, linfócitos, creatinina, volume de plaquetas em relação com os linfócitos, razão linfócito e monócitos^{37; 38}.

Muitos pacientes com COVID-19 na forma grave demonstraram coagulação sanguínea anormal. Tendo o envolvimento de aumento de níveis de Dímero-D e maiores taxas de tromboembolismo venoso^{35; 36}. Consistentemente, o nível elevado de Dímero-D emergiu como um fator de risco independente para resultados ruins, incluindo morte³⁹.

Uma pesquisa realizada na Itália com 301 pacientes com COVID-19, publicado na *The Lancet* em dezembro de 2020, constatou que 297 pacientes na forma grave da doença apresentaram aderências maiores do que 95% da coorte clássica e 94% dos pacientes com altos níveis da concentrações de Dímero-D, apresentando em ambos os pulmões hipoperfusão consistente, devido a consequência clínica tromboembólica⁴⁰.

A COVID-19 pode predispor às doenças tromboembólicas venosas e arteriais devido à inflamação excessiva, hipóxia, imobilização e Coagulação Intravenosa Disseminada^{41; 18}, comuns na COVID-19, especialmente em pacientes críticos⁴². As coagulopatias são decorrentes do dano vascular sistêmico diretamente determinado pelo vírus no endotélio, o qual expressa o quadro trombótico, justificando o alto índice de mortalidade⁴³.

Manifestações clínicas cardiovasculares

A COVID-19 pode desenvolver disfunções cardíacas e miocardites. A evolução da fisiopatologia da COVID-19 correlacionados com a miocardite parte de uma lesão e dano cardíaco provocada pela resposta imune exacerbada do hospedeiro^{12; 33}. Os achados clínicos incluem alterações no eletrocardiograma, biomarcadores cardíacos prejudicados. Muitos pacientes com COVID-19 têm comorbidades cardiovasculares e infarto do miocárdio. Arritmias não são incomuns em paciente com COVID-19, mas a fisiopatologia ainda é especulativa. No entanto, os médicos devem estar vigilantes para fornecer monitoramento e tratamento imediatos^{36; 44; 45}.

O dano microvascular ocasionado pelas altas concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas em pacientes com COVID-19 em comparações com outro grupo controle⁴⁶.

Manifestações clínicas renais

O envolvimento renal em COVID-19 ocorre tipicamente em pacientes que desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo ou insuficiência

multiorgânica. O dano renal na COVID-19 tem se mostrado multifatorial, envolvendo infecção viral direta, lesão indireta por sepse, alterações hemodinâmicas, tempestade de citocinas, coagulação intravascular disseminada^{33; 47}.

O SARS-CoV-2 pode provocar danos no rim e com base na via ECA2, pode levar à necrose tubular aguda. A desregulação das respostas imunológicas induzida por SARS-CoV-2, incluindo tempestade de citocinas, síndrome de ativação de macrófagos e linfopenia, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, rabdomiólise e sepse podem ser outras causas da lesão renal aguda. Além disso, a hipóxia, a baixa perfusão de oxigênio nos tecidos e ao rim pode causar lesão isquêmica^{48; 49}.

Manifestações clínicas gastrointestinais

Numa revisão sistemática em que incluiu 60 artigos e 4.243 pacientes que apresentaram sinais e sintomas digestivos: náuseas, vômito e diarreia, verificou gravidade da febre, Dificuldade Respiratória Aguda, lesão hepática e choque no grupo com sintomas gastrointestinais (22,97%) frente aqueles sem os sintomas gastrointestinais. Os sintomas menos comuns foram diarreia, desconforto no peito, náuseas e/ou vômitos³².

Manifestações clínicas neurológicas

O SARS-CoV-2 é um neurotrópico, como outros coronavírus, entra no sistema nervoso central por meio da inoculação intranasal e por nervos periféricos nas suas sinapses. Infectam os neurônios da neuroglia (troco cerebral) por endocitose utilizando a proteína da membrana ECA2. Os neurônios do tronco cerebral estão envolvidos diretamente no controle cardiorrespiratório. As lesões nessas áreas podem exacerbar os efeitos de insuficiência respiratória. Em conjunto com a hipóxia promove quadros de desenvolvimento neuropsíquicos e deficiências cognitivas tanto agudas quanto crônicas⁵⁰.

Os distúrbios neurológicos são agrupados em várias categorias, variando de sintomas inespecíficos e moderados, como cefaleia, mialgia, hiposmia, a sintomas graves incluindo doença cerebrovascular e infecções intracranianas. Os sintomas neurológicos graves, como doença cerebrovascular aguda, ocorrem apenas em uma minoria de pacientes com fatores de risco usuais e estão associados a resultados insatisfatórios. No entanto, a maioria dos pacientes com COVID-19 exibe apenas sintomas neurológicos leves ou menores^{51; 52}.

Manifestações clínicas sensoriais

Na Coréia do Sul, 30% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram hiposmia/anosmia, na Alemanha acima de 65% das pessoas e, em outros países também se perceberam a recorrência deste tipo de sintoma. Foi verificado que os sintomas de hiposmia ou anosmia é maior em pacientes com menos de 40 anos³³.

Para, as manifestações clínicas como anosmia

podem ter relações com as deficiências nos reflexos autônomos do sistema cardiovascular porque o SARS-CoV-2 interage com a ECA2 nos neurônios do tronco cerebral e no sistema nervoso central, provocando uma neuro inflamação e comprometendo as funções dos órgãos⁵⁰. Outro estudo retratou na revisão sistemática sobre os achados clínicos decorrentes da infecção do vírus, como a anosmia e alteração neuroepitelial ou por bloqueio dos receptores químicos das células sensitivas³³.

Manifestações clínicas cutâneas

Um estudo com 375 casos realizado na Espanha investigou cinco patologias de infecção da pele como erupções maculo papilares decorrentes da hospitalização. Este estudo apontou erupções maculo-papilares (47%), lesões urticárias (19%), áreas de vesículas (19%), outras erupções vesiculares (9%), lesões e necroses (6%), cutâneas provocados pela COVID-19³².

Manifestações clínicas infecciosas

Os pacientes com a COVID-19, apresentam um quadro clínico de supressão imunológica e se destacam no desenvolvimento de outras infecções, pois na hospitalização os pacientes estão submetidos a procedimentos invasivos, com possibilidade de infecção com bactérias mais suscetíveis como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumoniae*³³.

Diagnóstico da COVID-19

Consiste em exames de imagens, imunoenzimáticos e imunoensaio, bioquímicos. Os exames de imagens incluem exames de radiografia, ressonância e tomografia. Os exames de radiografia simples são os mais sensíveis para evidenciar alterações pulmonares e a tomografia computadorizada é o método auxiliar que pode confirmar problemas pulmonares provocados pela COVID-19⁴². As imagens de tomografia de tórax são bastante sensíveis e específicas⁵³.

Nos achados pulmonares mais comuns em tomografia computadorizada foram encontradas opacidades hipermetabólicas em vidro fosco bilaterais em 39 (75%), consolidação em 18 (34,6%) e espessamento inter lobular em 4 (7,6%). Além disso, o envolvimento de linfonodos mediastinais 14 (27%) e hilares 10 (19,2%)⁵⁴.

Os exames imunoenzimáticos e de diagnóstico molecular específico foram os mais recomendados para detectar a proteína viral da COVID-19. O exame polimerase reversa com cadeia de transcriptase deve ser realizado durante a primeira semana em que ocorre os primeiros sintomas e o resultado se confirma na maioria dos casos (90,6%) entre o 4º até o 15º dia após a infecção⁵⁵. Trata-se de um método analítico de retrotranscrição do material genético obtido de amostras de secreções nasais do sistema respiratório¹². A OMS orientou que as amostras fossem coletadas do trato

respiratório superior logo após os primeiros sintomas. O diagnóstico da COVID-19 é realizado por meio de exames RT-PCR que tem especificidade de 100% e uma sensibilidade de 64% sendo um teste padrão ouro para o diagnóstico⁵⁶.

Outro método de diagnóstico rápido foi a identificação de anticorpos do tipo IgG e IgM por meio de técnicas de imunoensaio. Contudo, foi desaconselhado pela OMS pois não apresenta sensibilidade e especificidade¹². Se tornam importantes os kit sorológicos quando busca-se investigar a disseminação da COVID-19, mas isso é desafiador devido à reatividade cruzada dos anticorpos⁵⁶.

Os exames bioquímicos revelaram-se como bons preditivos de prognóstico da doença. A elevação dos níveis dos biomarcadores como: lactato desidrogenase, proteína C reativa, ferritina, Dímero-D, linfopenia plaquetopênica, descompensação das funções renais e hepática, aumento da citocinas IL6 e outras interleucinas foram apontadas nos estudo¹².

A elevação da troponina está associada ao aumento do risco de mortalidade intra hospitalar e resultados adversos em pacientes com COVID-19. As equipes de atendimento cardiovascular devem ter um alto índice de suspeita de apresentações fulminantes semelhantes à miocardite positiva⁵⁷.

Considerações finais

Os primeiros estudos constataram que o SARS-CoV-2 possui uma forma esférica composta por uma matriz de glicoproteica com diâmetro de 60 até 160 nm. No seu interior o gene viral do tipo RNA de fita simples e sentido positivo pertencente ao genótipo beta-coronavírus.

As pesquisas sobre a COVID-19 evidenciaram que a transmissão da doença ocorre em três formas: a primeira forma é de pessoa para pessoa por meio gotículas em ambientes fechados; a segunda é por meio de aerossóis circulantes no ambiente; e a terceira por meio de contato físico em superfícies contaminadas. O período de incubação da doença pode chegar até 27 dias como apontados por alguns autores, mas em 97,5% dos infectados apresentam sintomas até 11,5 dias após a contaminação.

As hipóteses apresentadas nas publicações científicas sobre a fisiopatogenicidade do SARS-CoV-2 no hospedeiro consistem em três etapas: Inoculação; pneumonia; e hiperinflamação sistêmica. As pessoas diagnosticadas com COVID-19 podem desenvolver os seguintes quadros clínicos: assintomáticos; leves, moderados, forte e críticos.

Os sinais e sintomas relacionados ao um quadro clínico leve são muito semelhantes ao de uma gripe, como: febre, fadiga, tosse, dor de cabeça e de garganta, coriza, espirros, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. No quadro sintomático moderado apresenta-se uma pneumonia sem hipóxia e no quadro forte uma pneumonia com hipóxia. No quadro clínico crítico, o

paciente manifesta sintomatologia de síndrome do desconforto respiratório agudo, choque, encefalopatia, miocardite e insuficiência cardíaca além disfunção da coagulação sanguínea e lesão renal aguda. A evolução do quadro clínico da doença foi associada à presença de comorbidades, tais como: hipertensão, diabetes, câncer, insuficiência respiratória prévia e obesidade. A obesidade se destacou com 48,3% dos casos graves. Entretanto, considera-se que a maioria (60-80%) dos casos são assintomáticos o qual infere sobre a aceleração imperceptível da transmissão.

O teste padrão ouro para diagnóstico foi o exame imunoenzimático da polimerase reversa com cadeia de transcriptase. Os outros exames como os testes de imunoenzimas (testes rápidos de anticorpos), exames de imagens e exames bioquímicos serviram para confirmar os desfechos clínicos e o prognóstico da doença.

Apesar de inúmeros estudos, publicizados no primeiro ano da pandemia COVID-19, ainda se evidencia lacunas sobre o seu processo fisiopatológico, em que não se sabe com clareza as sequelas dessa morbidade. Assim, mais estudos sobre essa morbidade e suas consequências necessitam ser desenvolvidos. Por fim, essa revisão ratifica que é inegável os avanços da ciência, que com brevidade de um ano, buscou produzir conhecimentos para o enfrentamento da pandemia COVID-19.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver nenhum potencial conflito de interesse.

Financiamento

Não houve qualquer financiamento e nem fornecimento de equipamento e materiais.

Referências

- Guo G, Ye L, Pan K, Chen Y, Xing D, Yan K, et al. New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and Prevention. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8(May):1–22.
- Garcia LP, Duarte E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. *Epidemiol e Serv Saude Rev do Sist Unico Saude do Bras.* 2020;29(2):e2020222.
- OMS. Novel Coronavirus(2019-nCoV). *Who.* 2020;(January).
- Bender JB, Hueston W, Osterholm M. Recent animal disease outbreaks and their impact on human populations. *J Agromedicine.* 2006;11(1):5–15.
- Domingues L. Infodemia: uma ameaça à saúde pública global durante e após a pandemia de Covid-19. *Rev Eletrônica Comun Informação e Inovação em Saúde.* 2021;15(1):12–7.
- Falcão P, Souza AB de. Pandemia de desinformação: as fake news no contexto da Covid-19 no Brasil. *Rev Eletrônica Comun Informação e Inovação em Saúde.* 2021;15(1):55–71.
- OMS. COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan - OPERATIONAL PLANNING GUIDELINES TO SUPPORT COUNTRY PREPAREDNESS AND RESPONSE [Internet]. Vol. 13, *Who.* 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-19-sprp-unct-guidelines.pdf>
- Mota de Sousa LM, Furtado Firmino C, Alves Marques-Vieira CM, Silva Pedro Severino S, Castelão Figueira Carlos Pestana H. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Rev Port Enferm Reabil.* 2018;1(1):45–55.
- 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;382(13):1199–207.
- Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, Blount BC, Goniewicz ML, Thanavala YM. An animal model of inhaled Vitamin E acetate and Evali-like lung injury. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1175–7.
- OMS. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. *Who.* 2020;(January):4–6.
- Carvajal ACC De, Parra AR, Silano MF. Nuevo coronavirus (SARS-COV-2): una amenaza global. *Med Interna (Bucur).* 2020;36(1):3–15.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC, Joost Wiersinga W. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA [Internet].* 2020;324(8):782–93. Available from: <https://jamanetwork.com/>
- Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):1–6.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res [Internet].* 2020 Jul;24:91–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090123220300540>
- Parra-Izquierdo V, Florez-Sarmiento C, Romero-Sanchez MC. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(Supl. 1):21–9.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027–34.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology : A review. *Clin Immunol.* 2020;215(April):1–8.
- Market M, Angka L, Martel AB, Bastin D, Olanubi O, Tennakoon G, et al. Flattening the COVID-19 Curve With Natural Killer Cell Based Immunotherapies. *Front Immunol.* 2020;11(June):1–23.
- Jain A, Doyle DJ. Stages or phenotypes? A critical look at COVID-19 pathophysiology. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1494–5.
- Pérez A G, Cordero R C, Avendaño C LF. Otro Desafío De La Naturaleza: El Nuevo Coronavirus Virología Y Fisiopatología Del Sars-Cov-2. *Neumol Pediatría.* 2020;15(2):301–7.
- Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or angel? *Viruses.* 2020;12(5):2002–3.
- Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A, Rocha VN, Xiao L, Sakagami H, et al. Otro Desafío De La Naturaleza: El Nuevo Coronavirus Virología Y Fisiopatología Del Sars-Cov-2. *Front Med [Internet].* 2020;18(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>
- Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflamm-aging.” *Inflamm Res.* 2020;69(9):825–39.
- Ylikoski J, Markkanen M, Mäkitie A. Pathophysiology of the COVID-19—entry to the CNS through the nose. *Acta Otolaryngol.*

- 2020;140(10):886–9.
26. Kasal DA, Lorenzo A de, Tibiriçá E. COVID-19 and Microvascular Disease: Pathophysiology of SARS-CoV-2 Infection With Focus on the Renin-Angiotensin System. *Hear Lung Circ.* 2020;29(January):1–8.
 27. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87(7):537–46.
 28. OMS. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific Brief 15 May 2020. *Who* [Internet]. 2020;10(May):1–9. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19><http://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
 29. Das SK. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *Indian J Clin Biochem.* 2020;35(4):385–96.
 30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
 31. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34(January).
 32. Terceiro D, Vietto V. COVID-19: Presentación clínica en adultos. *EVIDENCIA.* 2020;23:9–12.
 33. Sepúlveda C V, Waissbluth A S, González G C. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber? *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello.* 2020;80(2):247–58.
 34. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, Petrakis D, Mitrut R, Siokas V, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol.* 2020;146(September):111769.
 35. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, Chun G, Serrao G, Zeidman A, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin Transl Med.* 2020;10(2):3–7.
 36. Shrestha GS, Khanal S, Sharma S, Nepal G. COVID-19: Current Understanding of Pathophysiology. *J Nepal Health Res Coun.* 2020;18(3):351–9.
 37. Violetis OA, Chasouraki AM, Giannou AM, Baraboutis IG. COVID-19 Infection and Haematological Involvement: a Review of Epidemiology, Pathophysiology and Prognosis of Full Blood Count Findings. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(8):1089–93.
 38. Xing Y, Wang H, Yao XH, Li Y, Huang JT, Tang J, et al. Analysis of factors for disease progression in 61 patients with COVID-19 in Xiaogan, Hubei, China. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(23):12490–9.
 39. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194(May):101–15.
 40. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1201–8.
 41. Barros BCS, Maia AB, Marques MA, Prette-Junior PR, Fiorelli SKA, Cerqueira FDC. The role of angiology and vascular surgery in the covid-19 pandemic. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47(1):1–9.
 42. Piazza G, Marrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *Clin Rev e Educ.* 2020;18(8):1859–65.
 43. Tu TM, Goh C, Tan YK, Leow AS, Pang YZ, Chien J, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(12):1–9.
 44. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear Rhythm.* 2020;17(9):1463–71.
 45. Petrovic V, Radenkovic D, Radenkovic G, Djordjevic V, Banach M. Pathophysiology of Cardiovascular Complications in COVID-19. *Front Physiol.* 2020;11(October):1–11.
 46. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C, Muccillo F, Castro-Faria-Neto HC, Estado V, et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res* [Internet]. 2021;134(November 2020):104119. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104119>
 47. Asgharpour M, Zare E, Mubarak M, Alirezaei A. COVID-19 and Kidney Disease: Update on epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology and management. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2020;30(1):S19–25.
 48. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2020;(September):1–13.
 49. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(5):365–76.
 50. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020;229(3):10–3.
 51. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020 Aug;140(1):49–53.
 52. Yu H, Sun T, Feng J. Complications and Pathophysiology of COVID-19 in the Nervous System. *Front Neurol.* 2020;11(December):1–8.
 53. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* 2020;1(1):1–9.
 54. Rafiee F, Keshavarz P, Katal S, Assadi M, Nejati SF, Ebrahimian Sadabad F, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Molecular Imaging: A Systematic Review of Incidental Detection of SARS-CoV-2 Pneumonia on PET Studies. *Semin Nucl Med.* 2021;51(2):178–91.
 55. Liu Z, Ding L, Chen G, Zhao C, Luo X, Li X, et al. Clinical Time Features and Chest Imaging of 85 Patients With COVID-19 in Zhuhai, China. *Front Med.* 2020;7(February):1–10.
 56. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2020;93(1):275–99.
 57. Levett JY, Raparelli V, Mardigyan V, Eisenberg MJ. Cardiovascular Pathophysiology, Epidemiology, and Treatment Considerations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *CJC Open.* 2020;3(1):28–40.