

## Aspectos fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19 e suas consequências: uma revisão bibliográfica de literatura

Physiopathological aspects involved in the symptomatology of COVID-19 and its consequences: a literature review

Aspectos fisiopatológicos implicados en la sintomatología de la COVID-19 y sus consecuencias: una revisión de la literatura

Recebido: 16/09/2022 | Revisado: 26/09/2022 | Aceitado: 27/09/2022 | Publicado: 06/10/2022

**Pedro Henrique de Sales**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-4273>  
Universidade Cesumar Maringá, Brasil  
E-mail: pedrosales0402@hotmail.com

**Samuel Kognan Hery**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-494X>  
Universidade Cesumar Maringá, Brasil  
E-mail: samuelhery@gmail.com

**Jean Carlos Fernando Besson**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2545-7184>  
Universidade Cesumar Maringá, Brasil  
E-mail: jean.besson@unicesumar.docentes.edu.br

### Resumo

*Introdução:* O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus pertencente à ordem Nidovirales da família Coronaviridae. Ele é um vírus que, evolutivamente, se tornou capaz de interagir com as enzimas transmembranas (ECA2) presentes em células do corpo humano e, conseqüentemente, invadir e se multiplicar dentro delas. O SARS-CoV-2 pode gerar uma tempestade de citocinas no organismo, causando vários danos sistêmicos aos infectados. *Objetivo:* descrever os principais aspectos sobre a caracterização do vírus, a fisiopatologia, as consequências sistêmicas e o diagnóstico da infecção. *Metodologia:* Trata-se de uma revisão bibliográfica com levantamento de textos acadêmicos nas seguintes bases de dados: PubMed, SciELO, UPTODATE e LILACS, com os seguintes descritores: “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “pandemia por COVID-19”. *Discussão:* A invasão do SARS-CoV-2 dentro das células gera vários processos inflamatórios no organismo humano. Como existem receptores ECA2 em células de diversos órgãos, o vírus é capaz de causar lesões sistêmicas. As lesões pulmonares podem ser identificadas nos principais exames de imagem, ajudando, assim, a entender o prognóstico e o tratamento dos pacientes. Devido às agressões ao organismo humano causadas pelo vírus, muitos pacientes se queixam de alguns sintomas que persistem mesmo após a cura da infecção. *Considerações finais:* Através deste estudo foi possível entender aspectos históricos sobre o coronavírus, suas variantes, estrutura, a fisiopatologia da infecção, a tempestade de citocinas gerada por ele, assim como as consequências sistêmicas durante e após o processo infeccioso e os possíveis métodos diagnósticos.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Tempestade de citocinas; ECA2.

### Abstract

*Introduction:* SARS-CoV-2 is a betacoronavirus belonging to the Nidovirales order of the Coronaviridae family. It is a virus that became evolutionarily able to interact with transmembrane enzymes (ACE 2) occurring in human body's cells and, therefore, replicating inside them. SARS-CoV-2 might produce a cytokine storm on human's organism, causing several systemic damages to the patients. *Objective:* Describe the main aspects about viral characterization, physiopathology, systemic consequences, as well as the infection's diagnosis. *Methodology:* It is about a literature review concerning academical articles available on the following database: PubMed, SciELO, UPTODATE and LILACS, using the following descriptors: COVID-19, SARS-CoV-2 and COVID-19 pandemic. *Discussion:* SARS-CoV-2's cell's entrance may generate multiple inflammatory processes on human's organism. Since there is ACE 2 receptors on many organs cells, the virus is able to produce systemic injuries. Lung lesions can be identified on the main imaging tests there is, thus helping to comprehend the prognosis and treatment of the patients. Due to the virus aggression against the organism, many patients complain about some symptoms that remain even after infection's resolution. *Final notes:* Throughout this study, it was possible to understand historical aspects over coronavirus, its variants, the SARS-CoV-2-induced cytokine storm, as well as systemic repercussions during and after the infection and the available diagnostic methods too.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Cytokine storm; ACE2.

## Resumen

**Introducción:** el SARS-CoV-2 es un betacoronavirus perteneciente al orden Nidovirales de la familia Coronaviridae. Es un virus que, evolutivamente, se volvió capaz de interactuar con las enzimas transmembrana (ACE2) presentes en las células del cuerpo humano y, en consecuencia, invadirlas y multiplicarse en su interior. El SARS-CoV-2 puede generar una tormenta de citocinas en el organismo, causando diversos daños sistémicos a los infectados. **Objetivo:** describir los principales aspectos sobre la caracterización del virus, la fisiopatología, las consecuencias sistémicas y el diagnóstico de la infección. **Metodología:** Se trata de una revisión bibliográfica con levantamiento de textos académicos en las siguientes bases de datos: PubMed, SciELO, UPTODATE y LILACS, con los siguientes descriptores: "COVID-19", "SARS-CoV-2" y "pandemia por COVID-19". **Discusión:** La invasión del SARS-CoV-2 al interior de las células genera varios procesos inflamatorios en el cuerpo humano. Como hay receptores ACE2 en células de diferentes órganos, el virus es capaz de causar lesiones sistémicas. Las lesiones pulmonares pueden identificarse en las principales pruebas de imagen, ayudando así a entender el pronóstico y tratamiento de los pacientes. Debido a las agresiones al organismo humano provocadas por el virus, muchos pacientes se quejan de algunos síntomas que persisten incluso después de curar la infección. **Consideraciones finales:** A través de este estudio se logró comprender aspectos históricos sobre el coronavirus, sus variantes, estructura, la fisiopatología de la infección, la tormenta de citoquinas que genera, así como las consecuencias sistémicas durante y después del proceso infeccioso y los posibles métodos de diagnóstico.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; Tormenta de citoquinas; ECA2.

## 1. Introdução

Em 31º de Dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, capital da Província de Hubei, na China, foi identificado o primeiro caso do novo Coronavírus, agente etiológico causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) ou, simplesmente, a doença do coronavírus (COVID-19). Desde o aparecimento dos primeiros casos, a quantidade de infectados vem aumentando muito. No começo do ano de 2021, os números já passavam de 150 milhões de casos e mais de 3 milhões de mortes (Lana et al., 2020). A partir de Wuhan, o SARS-CoV-2 começou a se alastrar para outras cidades e outros países. A origem do novo vírus permanece, ainda, desconhecida, todavia estudos revelam uma possível origem de morcegos ou pangolins, especificamente de uma mutação que possibilitou a sua infecção nos seres humanos (Singh, et al., 2020).

Segundo Hong et al. (2021), possivelmente, o vírus adquiriu novas proteínas na sua estrutura, facilitando sua entrada nas células do organismo humano, especialmente nas células do pulmão. Importantes fatores de risco que contribuem diretamente para o aumento da susceptibilidade à infecção, hospitalização, ou morte devido à infecção têm sido identificados, tais como idade, sexo, comorbidades e etnia, por exemplo. A contaminação ocorre principalmente através de gotículas respiratórias de pessoas que apresentam a carga viral. Isso explica a rápida transmissão de pessoa para pessoa, já que essas gotículas são facilmente liberadas por meio de espirros e tosse (Nogueira & Silva, 2020).

O novo SARS-CoV-2 interage diretamente com o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) por meio da ECA2, utilizando, especificamente, o receptor celular do vírus. Logo, a expressão do gene ECA2 poderia regular a susceptibilidade dos indivíduos à infecção. Além disso, polimorfismos funcionais dos genes ECA1/ECA2 têm sido associados com o risco de doenças cardiovasculares e pulmonares e poderiam, assim, também contribuir para a evolução da infecção por COVID-19 (Gómez et al., 2020). Dessa forma, a interação entre o vírus SARS e a ECA 2 pode ser determinante para a sua infectividade.

Estatísticas apontam que a maioria das pessoas que morreram por conta deste vírus são a população idosa e indivíduos que já apresentam alguma comorbidade, como, por exemplo, hipertensão, asma, dentre outras. Isso está relacionado com vários fatores, dentre eles, a tempestade de citocinas e um desequilíbrio entre a enzima ECA e ECA2, quadro agravado pela invasão do vírus nas células que apresentam tais enzimas (Goldin, et al., 2020). Os sintomas variam, desde quadros leves, como febre, tosse e certa dificuldade para respirar, até quadros mais graves, como insuficiência respiratória aguda grave (Nogueira & Silva, 2020).

De acordo com Goldin et al. (2020), uma característica do SARS-CoV-2 é que, assim que consegue adentrar na célula, gera uma cascata de reações inflamatórias que acarretam em uma liberação excessiva e descontrolada de citocinas pró-

inflamatórias, dentre elas, a IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$ . Esse fenômeno é chamado de tempestade de citocinas e isso leva a dano celular e a várias outras consequências negativas para o organismo. Neste contexto, o objetivo do nosso trabalho será discutir e revisar hipóteses acerca dos fatores de risco, como o imunocomprometimento de pacientes idosos ou com doenças crônicas não transmissíveis que, por sua vez, poderiam contribuir para um estado fenotípico chamado tempestade de citocinas, bem como para todo o desfecho negativo desta doença em tais indivíduos.

## 2. Metodologia

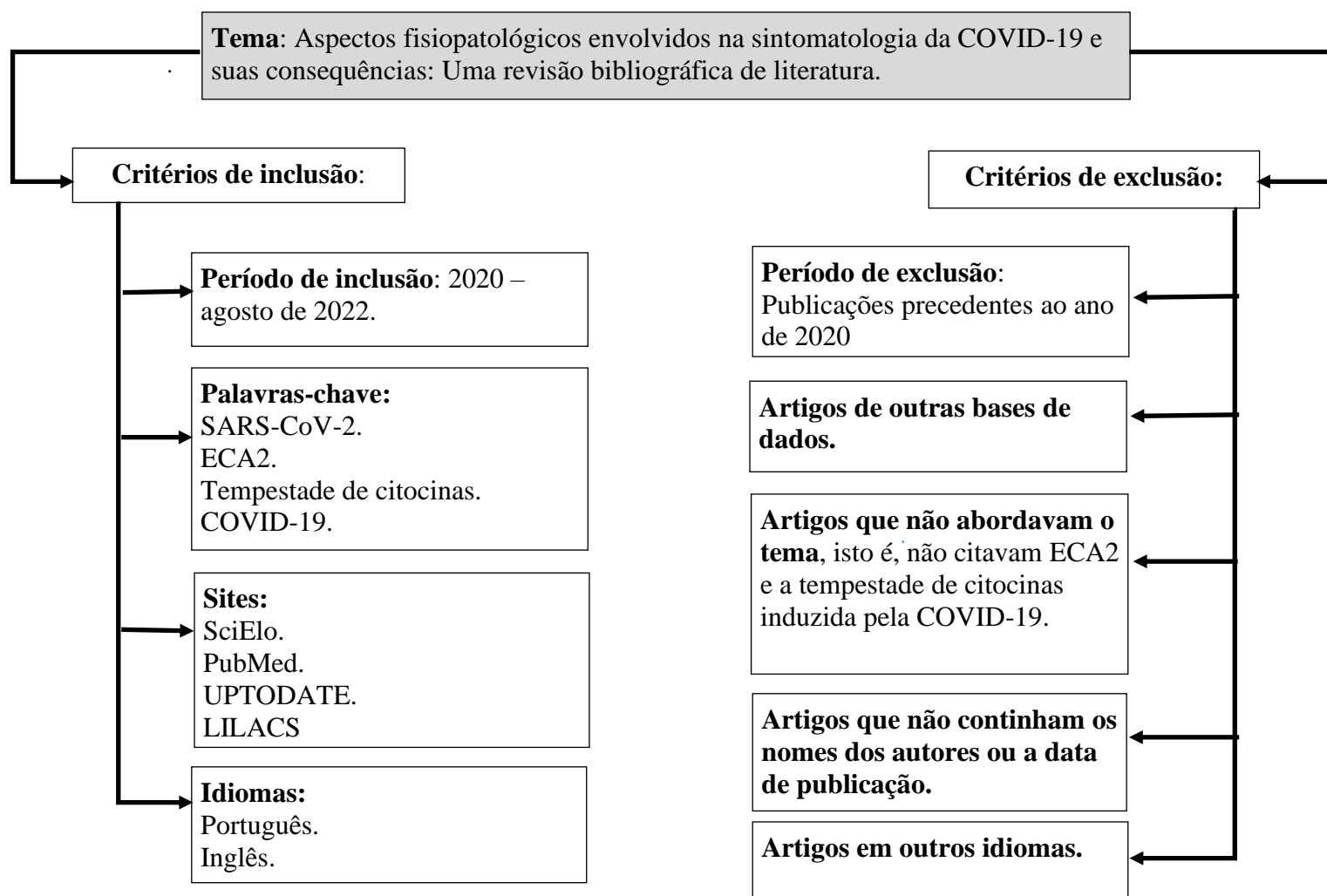
Neste trabalho, foi utilizada, como metodologia, uma revisão narrativa para obter informações acerca dos mecanismos biomoleculares e fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19, especialmente, o papel das interações entre o SARS-COV-2 e a enzima conversora de angiotensina (ECA2) na patogenicidade do vírus e nos sinais e sintomas pulmonares e extrapulmonares, além da resposta inflamatória global. Essa metodologia procura detectar e correlacionar, em trabalhos acadêmicos disponíveis nas principais plataformas e bibliotecas virtuais de publicação de periódicos e artigos científicos, trabalhos que abordem sobre os temas escolhidos.

Segundo Batista e Kumada (2021), a revisão narrativa é um método que consiste em formar um compilado das principais informações sobre determinada temática nas diversas bases de dados disponíveis, gerando um conteúdo compreensivo e atual. Através da revisão narrativa, os autores selecionam os artigos mais relevantes para o tema, podendo filtrar os trabalhos mais recentes e de maior impacto na comunidade científica (Cordeiro, et al., 2007).

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, com levantamento de vários textos acadêmicos de conteúdo recente, nas principais bases de dados disponíveis, do ano de 2020 até o ano de 2022. O tempo de levantamento de dados é pequeno, pois o foco da temática abordada no trabalho (COVID-19) teve um início recente e ainda demanda muitos estudos futuros para melhor detalhamento dos assuntos. O levantamento dos textos acadêmicos foi realizado nas seguintes bases de dados: Publications of Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciElo), UPTODATE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os seguintes descritores: “COVID-19”, “SARS-CoV-2” e “pandemia por COVID-19”.

A Figura 1 demonstra os critérios de inclusão das plataformas mencionadas anteriormente, que abordam o SARS-CoV-2 e toda a fisiopatologia envolvida na sintomatologia dos indivíduos afetados pelo vírus, além das manifestações sistêmicas causadas e suas futuras complicações, bem como os possíveis métodos de diagnóstico e, também, o prognóstico da doença. Ainda na Figura 1, estão elencados os critérios de exclusão, a saber: artigos publicados antes de 2020, artigos de outras bases de dados, artigos que não abordavam a temática, em especial o ECA2 e a tempestade de citocinas, artigos sem o nome dos autores e, por último, artigos sem a data de publicação.

**Figura 1:** Fluxograma apresentando os critérios de inclusão e exclusão utilizados na pesquisa.



Fonte: Autores (2022).

### 3. Resultados e Discussão

Com as pesquisas realizadas, 70 artigos foram separados em relação à temática do estudo. Porém, com base nos critérios de inclusão, 24 artigos foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Portanto, dos 70 artigos analisados, restaram 46 e, após novas análises, outros 10 artigos foram excluídos, sobrando 36 trabalhos, que, por sua vez, foram utilizados no corpo do texto. Foi elaborado um quadro (Quadro 1) com os artigos selecionados e componentes do corpo da Discussão, apresentando o título dos trabalhos, o ano de suas publicações, as revistas em que foram publicados, assim como o objetivo principal dos artigos.

**Quadro 1** – Quadro com características dos artigos escolhidos para a revisão narrativa.

N	Título dos artigos	Revista	Ano	Objetivo
1	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) : An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management.	<i>Scandinavian Journal Of Immunology.</i>	2020.	Identificar a imunopatologia do SARS-CoV-2 e o diagnóstico sorológico.
2	Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19.	<i>Cell.</i>	2020.	Descrever a resposta imunológica frente à infecção do SARS-CoV-2.
3	Research on the mechanism of berberine in the treatment of COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis using network pharmacology and molecular docking.	<i>Phytomedicine Plus.</i>	2022.	Esclarecer as moléculas envolvidas na ativação de fibroblastos e o processo de fibrose pulmonar.
4	Highlighting COVID-19: What the imaging exams show about the disease.	<i>World Journal Of Radiology.</i>	2021.	Descrever as possíveis alterações nos exames de imagem decorrentes da COVID-19.
5	Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury.	<i>Current Opinion In Critical Care.</i>	2021.	Esclarecer a fisiopatologia envolvida nas lesões pulmonares causadas pelo SARS-CoV-2.
6	Gastrointestinal Involvement in SARS-CoV-2 Infection.	<i>Viruses.</i>	2022.	Identificar as lesões gastrointestinais que o SARS-CoV-2 pode causar.
7	Heart–lung interactions in COVID-19: prognostic impact and usefulness of bedside echocardiography for monitoring of the right ventricle involvement.	<i>Heart Failure Reviews.</i>	2021.	Descrever as consequências da COVID-19 sobre os pulmões e o coração.
8	The autonomic aspects of the post-COVID-19 syndrome.	<i>Autoimmunity Reviews.</i>	2022.	Esclarecer o que são e quais são os sinais e sintomas causados pela síndrome pós-COVID-19.
9	Parameters predicting COVID-19-induced myocardial injury and mortality.	<i>Life Sciences.</i>	2020.	Esclarecer as lesões miocárdicas causadas pelo SARS-CoV-2.
10	A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics.	<i>Current Medical Science.</i>	2021.	Descrever a virologia do SARS-CoV-2 e algumas de suas variantes.
11	Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19.	<i>Translational Medicine Communications.</i>	2020.	Identificar as bases fisiopatológicas envolvidas na doença COVID-19.
12	Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).	<i>Clinical Infectious Diseases.</i>	2020.	Identificar possíveis anticorpos envolvidos na COVID-19 e testes sorológicos para detecção deles.
13	Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients.	<i>Science.</i>	2020.	Investigar falhas envolvidas na atividade do interferon tipo I e consequentemente prejuízos no reparo pulmonar.
14	Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19.	<i>Journal of Molecular And Cellular Cardiology.</i>	2021.	Descrever os processos patológicos envolvidos nas injúrias pulmonares e cardiovasculares naqueles pacientes com COVID-19.
15	COVID-19 and Acute Kidney Injury.	<i>Critical Care Clinics.</i>	2022.	Identificar como ocorre o processo fisiopatológico na lesão renal aguda causada pelo SARS-CoV-2.

N	Título dos artigos	Revista	Ano	Objetivo
16	Structure of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein for Therapeutic and Preventive Target.	<i>Immune Network.</i>	2021.	Descrever a estrutura do SARS-CoV-2 com foco na glicoproteína de pico presente na parte externa do vírus.
17	Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection.	<i>American Journal of Clinical Dermatology.</i>	2022.	Investigar as manifestações na pele causadas pelo SARS-CoV-2.
18	SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids.	<i>Cell Stem Cell.</i>	2022.	Descrever as lesões fibróticas causadas pela COVID-19 em alguns pacientes.
19	Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster – Nebraska, November-December 2021.	<i>Morbidity And Mortality Weekly Report.</i>	2021.	Identificar e descrever uma das variantes do coronavírus (Omicron).
20	Long-Term Effects of COVID-19.	<i>Mayo Clinic Proceedings.</i>	2022.	Descrever alguns dos inúmeros efeitos crônicos que o SARS-CoV-2 pode causar.
21	Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19.	<i>Theranostics.</i>	2021.	Descrever as citocinas envolvidas no fenômeno de tempestade de citocinas desencadeada pela COVID-19.
22	COVID-19 Pneumonia: the great ultrasonography mimicker.	<i>Frontiers In Medicine.</i>	2021.	Identificar alterações nos exames de tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia (USG).
23	The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.	<i>Autoimmunity Reviews.</i>	2020.	Descrever a fisiopatologia e o envolvimento de certas citocinas inflamatórias na pneumonia causada pelo SARS-CoV-2.
24	Monocytes and macrophages in COVID-19: friends and foes.	<i>Life Sciences.</i>	2021.	Identificar o papel dos monócitos e macrófagos no envolvimento da fisiopatologia da COVID-19.
25	COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis.	<i>J Gene Med.</i>	2020.	Descrever a fisiopatologia do SARS-CoV-2 e identificar novos diagnósticos laboratoriais.
26	Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis.	<i>Journal Of Microbiology, Immunology And Infection.</i>	2021.	Descrever a estrutura do SARS-CoV-2 e comparar o SARS-CoV-2 com o SARS-CoV e o MERS-CoV.
27	Cytokine release syndrome in COVID-19: innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex.	<i>Journal Of Leukocyte Biology.</i>	2020.	Esclarecer aspectos fisiopatológicos envolvidos na tempestade de citocinas causada pela COVID-19.
28	Role of computed tomography in COVID-19.	<i>Journal Of Cardiovascular Computed Tomography.</i>	2021.	Esclarecer qual o papel da tomografia computadorizada (TC) nos pacientes infectados pela COVID-19.
29	Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection.	<i>Applied Microbiology And Biotechnology.</i>	2021.	Descrever os principais métodos diagnósticos atualmente usados para diagnóstico e prognóstico de pacientes com COVID-19 (testes moleculares e exames de imagem).
30	COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies.	<i>Molecular Pharmaceutics.</i>	2021.	Identificar os processos envolvidos na transmissão da COVID-19.
31	SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: a narrative review of the main Coronaviruses of the century.	<i>Brazilian Journal Of Health Review.</i>	2021.	Rever os principais coronavírus existentes (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2).



N	Título dos artigos	Revista	Ano	Objetivo
32	Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications.	<i>Journal Of Biomedical Science.</i>	2021.	Descrever os processos fisiopatológicos envolvidos na infecção do coronavírus no corpo humano.
33	Mechanisms of Lung Injury Induced by SARS-CoV-2 Infection.	<i>Physiology (Bethesda).</i>	2022.	Identificar as lesões pulmonares possivelmente causadas pelo SARS-CoV-2 em pacientes infectados com o vírus.
34	COVID-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico.	<i>Revista Eugenio Espejo</i>	2021.	Descrever a fisiopatologia da COVID-19 e aspectos envolvidos no seu diagnóstico.
35	COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics.	<i>Infection.</i>	2020.	Descrever o contexto histórico da COVID-19, o mecanismo de transmissão, a estrutura e a fisiopatologia desse vírus.
36	COVID-19-Related Brain Injury: The Potential Role of Ferroptosis.	<i>Journal Of Inflammation Research.</i>	2022.	Identificar as lesões cerebrais causadas pelo SARS-CoV-2.

Fonte: Autores (2022).

#### • Tipos e variantes

Foram identificadas, até o momento, 7 espécies infectantes de coronavírus que utilizam os seres humanos como hospedeiros ao longo de muitos anos. As primeiras duas espécies descobertas, HCoV-OC43 e HCoV-229E geram quadros gripais mais leves. O HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 e MERS-CoV são as 5 espécies restantes, estas consideradas mais nocivas para a saúde humana. Todos esses tipos de coronavírus apresentam uma transmissão zoonótica, onde animais têm o potencial de transmitir certas doenças aos seres humanos (Yesudhas, et al., 2020).

De acordo com Souza, et al., (2021), o primeiro coronavírus que alarmou os órgãos de saúde, devido a sua alta transmissibilidade e à taxa de mortalidade de 9,6% por sua infecção, foi o SARS-CoV. Este vírus surgiu no final de 2002 e foi identificado pela primeira vez na província chinesa de Hong Kong, de onde se alastrou para várias partes do mundo. O SARS-CoV foi responsável por causar a síndrome respiratória aguda grave, com a qual morreram 774 pessoas. No ano seguinte ao surto, a epidemia foi controlada e novos casos apareceram apenas em 2004, porém foi contida novamente.

Quase dez anos depois, o coronavírus voltou a preocupar, agora com o vírus MERS-CoV, tendo origem no Oriente Médio, provavelmente a partir de camelos. A doença ocasionada por ele foi a Síndrome Respiratória do Oriente Médio. O MERS-CoV, assim como o vírus anterior, também foi disseminado para vários países do mundo. Até 2019, 2.494 pessoas foram contaminadas e houve um total de 858 mortes. Diferentemente do SARS-CoV, esse vírus apresenta uma taxa de mortalidade de cerca de 35% e leva a pequenos surtos anualmente no Oriente Médio (Souza et al., 2021).

Ainda segundo Souza et al. (2021), o mais recente coronavírus identificado é o SARS-CoV-2, que atualmente é responsável pela maior pandemia do século XXI. Tal vírus teve origem, em Dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, em uma feira onde eram comercializados inúmeros tipos de animais. A maioria dos estudos aponta para os pangolins como prováveis transmissores do vírus para os seres humanos. Devido a sua alta transmissibilidade, o vírus se disseminou rapidamente para a maioria dos países do mundo. Ele é responsável por causar a doença COVID-19, que contaminou e matou milhares de pessoas mundialmente.

Atualmente, foram descobertas 5 variantes do SARS-CoV-2 com um potencial patogênico maior. Em dezembro de 2020, foi identificada, no Reino Unido, a variante Alfa (B.1.1.7); no final de 2020, foi identificada, na África do Sul, a variante

Beta (B.1.351) e, na mesma época, na Índia, a variante Delta (B.1.617.2). Posteriormente, o Japão relatou a descoberta da variante Gama (P.1), no início de 2021, em algumas pessoas vindas do Brasil (Forchette, et al., 2021). Por fim, a variante Omicron (B.1.1.529), a mais nova a ser descoberta, foi identificada, na África do Sul, em 11 de novembro de 2021 (Jansen et al., 2021).

- **Estrutura**

Os coronavírus pertencem à ordem Nidovirales da família Coronaviridae. A subfamília Coronavirinae é dividida em quatro gêneros: Alpha-, Beta-, Gamma- e Deltacoronavírus. A análise filogenética revelou que o SARS-CoV-2 está intimamente relacionado aos beta-coronavírus. Os betacoronavírus humanos (SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV) têm muitas semelhanças, mas também apresentam diferenças em sua estrutura genômica e fenotípica que podem influenciar sua patogênese (Mohamadian et al., 2020)

Dentre tais diferenças, inclui-se o componente mais complexo do genoma dos coronavírus, o domínio de ligação ao receptor (RBD) na proteína spike. Seis aminoácidos no RBD são necessários para que ocorra a ligação ao receptor ECA2 e hospedar o coronavírus do tipo SARS-CoV. De acordo com o alinhamento de múltiplas sequências, eles são Y442, L472, N479, D480, T487 e Y4911 no SARS-CoV e L455, F486, Q493, S494, N501 e Y505 no SARS-CoV-2. Portanto, SARS-CoV-2 e SARS-CoV variam em relação a cinco desses seis resíduos.

Além disso, a análise da sequência de alinhamento do genoma de CoV indica que proteínas não estruturais (PNEs) e estruturais são 60% e 45% idênticas, respectivamente, entre os vários tipos de CoVs. Esses dados mostram que as PNEs são mais conservadoras do que as proteínas estruturais. Com base em estudos genômicos comparativos entre SARS-CoV-2 e coronavírus do tipo SARS, existem 380 substituições de aminoácidos nos genes de PNEs e 27 mutações nos genes que codificam a proteína S do SARS-CoV-2. Essas variações podem explicar os diferentes padrões comportamentais do SARS-CoV-2 em comparação com os SARS-CoVs.

De acordo com Mousavizadeh e Ghasemi (2021), o novo coronavírus contém RNA de fita simples (sentido positivo), com um cap-5 'e uma cauda poli(A) 3'-UTR, associado a uma nucleoproteína dentro de um capsídeo composto por proteína da matriz. Um CoV típico contém, pelo menos, seis quadros de leitura aberta, ou *open reading frames* (ORFs), em seu genoma. Os primeiros ORFs (ORF1a e ORF1b), que compõem cerca de dois terços de todo o comprimento do genoma, codificam 16 proteínas não estruturais, ou non structural proteins (nsp 1-16). ORF1a e ORF1b contêm um *frameshift* entre ambos, o qual produz dois polipeptídeos: pp1a e pp1ab.

Os polipeptídeos pp1a e pp1ab são processados em 16 nsps pela protease semelhante à quimotripsina codificada por vírus (3CLpro), ou protease principal (Mpro), e por uma ou duas proteases semelhantes à papaína. Dentre as proteínas não estruturais, seis delas (nsp 3, nsp 9, nsp 10, nsp 12, nsp 15 e nsp 16) desempenham papéis críticos na replicação viral. Outros ORFs codificam proteínas estruturais e acessórias, sendo que todas elas são traduzidas a partir dos *single-guide RNAs* (sgRNAs) de CoVs.

O comprimento do genoma do SARS-CoV-2 é inferior a 30 kb e contém 14 quadros de leitura aberta (ORFs), codificando proteínas não estruturais, para processos de replicação e montagem de vírus, e proteínas estruturais, incluindo *spike* (S), envelope (E), membrana/matriz (M) e nucleocapsídeo (N), e proteínas acessórias (Mohamadian et al., 2020), que são codificadas pelos ORFs 10 e 11 no terço do genoma próximo ao terminal 3'.

Além dessas quatro proteínas estruturais principais, diferentes CoVs codificam proteínas estruturais e acessórias especiais, como a proteína hemaglutinina esterase (HE), a proteína 3a/b e a proteína 4a/b. Essas proteínas maduras são responsáveis por várias funções importantes na manutenção do genoma e na replicação do vírus (Mousavizadeh & Ghasemi, 2021).



Os genes para as principais proteínas estruturais, em todos os coronavírus, ocorrem no sentido 5'-3', na seguinte ordem: S, E, M e N. Existem três ou quatro proteínas virais na membrana do coronavírus. A proteína estrutural mais abundante é a glicoproteína de membrana M (Mousavizadeh & Ghasemi, 2021). Esta proteína promove a montagem e o brotamento de partículas virais através da interação com N e proteínas acessórias 3a e 7a. A proteína N se liga ao genoma viral e está envolvida na replicação do RNA, formação de vírions e evasão da resposta imune. A proteína do nucleocapsídeo também interage com as proteínas nsp 3 e M. A proteína E é o menor componente da estrutura do SARS-CoV-2 que facilita a produção, maturação e liberação de vírions (Mohamadian et al., 2020).

A proteína S é uma proteína transmembrana composta por 16 subdomínios (SDs), com 22 locais potenciais de glicosilação no domínio extracelular, incluindo um único domínio transmembrana (TM) e uma cauda citosólica (CT), segundo Hong et al. (2021), que facilita a ligação do envelope viral aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) expressos nas superfícies das células hospedeiras, principalmente nos pulmões, rins, trato gastrointestinal, coração, fígado e vasos sanguíneos.

Funcionalmente, a proteína spike é composta por duas subunidades, a primeira de ligação ao receptor (S1) e, a segunda, de fusão da membrana celular (S2) (Mohamadian et al., 2020). A proteína spike (S), enquanto glicoproteína de membrana do tipo I, constitui os peplômeros. De fato, o principal indutor de anticorpos neutralizantes é a proteína S. Entre as proteínas do envelope, existe uma interação molecular que, provavelmente, determina a formação e a composição da membrana do coronavírus (Mousavizadeh & Ghasemi, 2021).

Conforme Hong et al. (2021), a análise da sequência de aminoácidos revelou que a glicoproteína S tem um domínio de peptídeo de sinal hidrofóbico (PS) no terminal N e um único domínio transmembrana (TM) no terminal C. O domínio TM é um trecho hidrofóbico robusto de polipeptídeo que penetra no envelope viral ou na membrana da célula hospedeira. Apenas três domínios (PS, RBD e TM) têm suas funções precisas conhecidas dentre os 16 subdomínios da glicoproteína S.

O peptídeo de sinal hidrofóbico está envolvido na maturação, levando as outras partes extracelulares da glicoproteína S para a membrana plasmática e, eventualmente, é removido por uma enzima. Já a função do domínio transmembrana no terminal C é de ancorar a glicoproteína S na membrana de bicamada lipídica da célula. Neste cenário, a maior parte de TM é de, aproximadamente, 20 aminoácidos de sequência hidrofóbica, que se ajusta à espessura da membrana celular.

O terceiro domínio funcional conhecido é o RBD, de 227 resíduos de aminoácidos de comprimento e com 2 potenciais sítios de glicosilação. O local mais crítico, com 52 resíduos de aminoácidos, é responsável pela interação com receptores de ECA2 e por permitir a entrada do vírus na célula hospedeira (Hong et al., 2021).

#### • **Infecção pelos receptores ECA2**

As manifestações clínicas do SARS-CoV-2 dependem de cada organismo. Algumas pessoas, quando infectadas pelo vírus, desenvolvem sintomas mais graves, como insuficiência respiratória. Outros indivíduos apresentam sintomas mais brandos, como febre, dores pelo corpo e tosse seca. Existem, ainda, aqueles que se mantêm assintomáticos, ou seja, contraem o vírus, porém permanecem sem sinais e sintomas (Valverde, et al., 2021). O SARS CoV-2 é transmitido através de gotículas infectadas, que podem ser liberadas principalmente pelo espirro e pela tosse, além de apresentar um período de incubação entre 4 a 14 dias (Salian et al., 2021).

Segundo Trougakos et al. (2021), uma característica importante para a alta transmissibilidade do coronavírus é a sua capacidade de infectar as células humanas através de uma enzima transmembranar, conhecida como ECA2. Esta enzima faz parte do sistema renina-angiotensina e desempenha um papel fundamental na homeostase corporal. Ela atua reduzindo a atividade da enzima ECA, que, por sua vez, age convertendo a angiotensina I (ANG I) em angiotensina II (ANG II). A

angiotensina II está ligada à indução de processos inflamatórios, estimulando várias células da imunidade celular do organismo (Goldin et al., 2020).

De acordo com Goldin et al. (2020), ao contrário da enzima ECA, a ECA2 converte a angiotensina I em angiotensina (1-9), reduzindo, portanto, a atividade pró-inflamatória da angiotensina II. Além disso, a ECA2 também converte a ANG II em angiotensina (1-7), a qual desempenha função anti-inflamatória através do receptor celular, mas é, também, por diminuir a disponibilidade da angiotensina II. A ECA2 está presente em várias células do corpo humano, principalmente nas células das vias aéreas superiores e dos pulmões, além de ser expressa no coração, nos rins e no sistema gastrointestinal (Hamouche et al., 2021).

O SARS-CoV-2 entra nas células a partir do momento em que ocorre a ligação da proteína Spike (S), presente na parte externa do vírus, com a enzima ECA2. A proteína S possui a subunidade 1 e 2 (S1 e S2, respectivamente). Para que o processo de entrada seja efetivo, é preciso que a parte RBD de S1 se ligue ao receptor ECA2. Em seguida, a S2 precisa ser clivada e, para isso, o vírus desenvolveu a habilidade de ativar uma protease, conhecida como “TMPRSS2”, que realiza este processo. (Hong et al., 2021).

Além disso, segundo Trougakos et al. (2021), a serinoprotease celular transmembranar do tipo 2 (TMPRSS2) é necessária para o *priming* da proteína S do vírus, ao passo que, a entrada do vírus na célula também pode depender das catepsinas B e L (CTSB, CTSL), proteases de cisteína endossomais/lisossomais, embora sua atividade provavelmente não seja essencial. Mais recentemente, descobriu-se que a protease furina também está envolvida no processo de infecção, uma vez que o SARS-CoV-2 contém um local de clivagem de furina na proteína S, que é incomum para os coronavírus, e que o receptor celular neuropilina-1 (NRP1, liga-se a substratos clivados por furina) potencializa a infectividade do SARS-CoV-2, fornecendo também um caminho para o sistema nervoso central. O SARS-CoV-2 também pode utilizar o suposto receptor alternativo CD147 (expresso em altos níveis no cérebro) para infectar o sistema nervoso cerebral.

Segundo Valverde et al. (2021), quando a subunidade 2 é clivada, o vírus começa o processo de fusão com a membrana da célula hospedeira, entrando nela através de endocitose. Após a entrada, o RNA genômico é liberado dentro do citoplasma da célula e tem-se início a tradução. Em seguida, as proteínas traduzidas passam pelo retículo endoplasmático e pelo complexo de Golgi do próprio hospedeiro, onde são preparadas para serem exocitadas e darem sequência ao processo de contaminação e disseminação sistêmica. (Hong et al., 2021).

Antes do advento das vacinas, a grande maioria dos infectados pelo SARS-CoV-2 que acabaram vindo a óbito tiveram pelo menos uma patologia prévia, tais como diabetes, hipertensão, doenças respiratórias ou cardíacas. Tais condições médicas agravaram o quadro da COVID-19, já que o SARS-CoV-2, através da entrada na célula pela ECA2, reduziu as defesas anti-inflamatórias e exacerbou a já existente ativação das vias pró-inflamatórias, inclusive do eixo renina-angiotensina (Trougakos et al., 2021).

A patogenicidade dependente de ECA2 do SARS-CoV-2 também foi confirmada em camundongos que expressam ECA2 humana. A expressão suprimida de ECA2 e a produção localmente aumentada de ANGII podem induzir o extravasamento de vasos sanguíneos pulmonares (uma marca registrada na patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo) via estimulação AT1R. Da mesma forma, a infecção pulmonar extensa por SARS-CoV-2 na COVID-19 desencadeia vazamento capilar que, se mantido, pode levar à viremia (ou seja, a presença de vírus infeccioso na circulação), superativação local da sinalização ACE/ANGII/AT1R devido à diminuição de ECA2, inflamação extensa e a chamada “*tempestade de citocinas*” (Trougakos et al., 2021).

Dada a extensa expressão de ECA2 na maioria dos órgãos humanos, que agora é exagerada por causa das citocinas alarmantes pró-inflamatórias, o vírus circulante pode, potencialmente, (em casos de viremia) atacar a maioria dos órgãos vitais (por exemplo, rins e coração). Este ciclo vicioso pode então, conforme Trougakos et al. (2021), acelerar devido à produção

localmente aumentada de ANGII relacionada à infecção, que exagera a sinalização ACE/ANGII/AT1R, causando falha sistêmica. Consistentemente com essa hipótese, segundo os mesmos autores, o exame post-mortem de pacientes com COVID-19 revelou a existência de SARS-CoV-2 em vários órgãos (além do pulmão), incluindo faringe, coração, fígado, cérebro e rins, apoiando ainda mais o amplo organotropismo do vírus.

- **Diagnóstico por imagem**

Embora o teste padrão-ouro seja a reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR), alguns exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico do SARS-CoV-2 e na evolução da doença. Os principais exames são: Tomografia Computadorizada (TC), Radiografia de Tórax, Ultrassonografia (USG) e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) (Carvalho et al., 2021). Tais exames detectam alterações histológicas e anatômicas causadas pelo vírus nos pulmões dos indivíduos afetados, entretanto estes achados se confundem com várias outras doenças infecciosas. Portanto, o teste molecular e o quadro clínico são fundamentais para o diagnóstico acurado. (Pontone et al., 2021).

De acordo com Carvalho et al. (2021), os principais achados, na Tomografia Computadorizada (TC), em estágios iniciais da infecção por SARS-CoV-2 são as opacidades em vidro foco, surgindo em consequência ao processo inflamatório no parênquima pulmonar. Elas comumente se apresentam bilateralmente e na região periférica do pulmão, além da presença simultânea de alargamento vascular. Conforme a evolução da doença, surgem, difusamente, consolidações e dilatações brônquicas pelo pulmão. Por outro lado, é necessário realizar o diagnóstico diferencial de várias outras infecções, que apresentam padrões semelhantes à tomografia, como por exemplo: pneumonia, infecções granulomatosas, influenza e infecções por outros coronavírus (Rai, et al., 2021).

Diferentemente da Tomografia Computadorizada, o Raio-X é menos sensível, principalmente nas fases iniciais da infecção, sendo mais utilizado para acompanhamento da doença. Geralmente, tal exame é negativo no começo e evolui com achados de opacidades reticulares. Posteriormente, as opacidades pulmonares nebulosas se unem às opacidades reticulares e, por fim, tornam-se coalescentes e difusas, gerando consolidações extensas e de fácil visualização na radiografia (Lacedonia et al., 2021). Estas consolidações, em sua maioria, são encontradas em áreas periféricas e nas regiões inferiores dos pulmões. Em outras doenças infecciosas, como a influenza, esses achados também podem aparecer, evidenciando a baixa especificidade desse exame de imagem (Carvalho et al., 2021).

Segundo Lacedonia et al. (2021), a Ultrassonografia Pulmonar apresenta, como vantagens, a possibilidade de realizar o exame a qualquer momento e em qualquer local, além de estar facilmente disponível. Na fase precoce da pneumonia causada pelo SARS-CoV-2, podem ser detectadas linhas B focais, que seriam achados hiperecóticos de origem pleural, que se apresentam como linhas verticais bem definidas. Durante a evolução, além das linhas B, aparece uma linha pleural espessada. Com o passar do tempo, as linhas B se tornam confluentes e a linha pleural espessada se mantém. Por fim, em uma fase mais tardia da infecção, podem ser vistas várias consolidações pulmonares. Assim como nos outros exames, existem várias doenças que podem apresentar achados semelhantes à USG, tais como: pneumonia causada por outros tipos de vírus (como, por exemplo, o vírus da influenza A), pneumonia bacteriana, bronquiectasia e derrame pleural.

Dos exames de imagem apresentados, a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é o menos utilizado para as infecções do coronavírus, devido a sua baixa disponibilidade e alto custo. Os principais achados da RNM são as opacidades em vidro fosco nos pulmões, similares à TC, entretanto, com uma visualização mais minuciosa do parênquima pulmonar. A RNM tem sido útil em detectar lesões causadas pelo vírus em outros órgãos, principalmente no tecido cardíaco, como a miocardite e no sistema nervoso central, como o AVC e a encefalite. Além disso, esse exame pode identificar alterações no tamanho do bulbo olfatório, explicando o quadro de anosmia em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Carvalho et al., 2021).

- **Diagnóstico laboratorial**

Segundo Rai et al. (2021), os testes de amplificação de ácido nucleico (TAAN) são os mais sensíveis e, normalmente, os preferidos para detectar infecções virais precoces, pois a viremia, geralmente, é observada no início da doença. Os diferentes tipos de ensaios TAAN, tais como PCR em tempo real com transcriptase reversa (rRT-PCR), ensaio baseado em amplificação isotérmica mediada por loop (RT-LAMP), microarray e sequenciamento de alto rendimento foram desenvolvidos para o rápido e preciso diagnóstico de COVID-19. Entretanto, o TAAN requer elevada qualidade do RNA de SARS-CoV-2 obtido.

Duas tecnologias difusamente utilizadas para detecção de ácido nucleico do SARS-CoV-2 são o rRT-PCR e o sequenciamento de alto rendimento. Porém, devido à dependência de equipamentos e de altos custos, o sequenciamento de alto rendimento no diagnóstico clínico é limitado. O acesso à estrutura do genoma do SARS-CoV-2 ajudou no design de *primers* e sondas específicos e introduziu os melhores protocolos de diagnóstico (Mohamadian et al., 2020).

O rRT-PCR baseado em sonda foi considerado o método padrão-ouro para detecção de SARS-CoV-2 e, atualmente, é considerado um dos testes mais utilizados em diversos países para rastrear as populações, conforme recomendado pela OMS e CDC. O ensaio rRT-PCR foi desenvolvido tendo em vista diferentes genes, como os genes da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), do nucleocapsídeo (N), do envelope (E), o gene spike (S) e as regiões ORF1b ou ORF8 do genoma do SARS-CoV-2 (Rai et al., 2021). A OMS recomenda que o ensaio seja baseado em rRT-PCR direcionado ao gene E para o rastreamento de SARS-CoV-2, seguido por um teste confirmatório direcionado ao gene RdRp, ao passo que, o CDC defende que o ensaio rRT-PCR seja baseado em dois genes de proteínas do nucleocapsídeo (N1, N2).

Da mesma forma, conforme Rai et al. (2021), também é relatado que um ensaio rRT-PCR modificado baseado em RdRp-helicase foi altamente bem-sucedido na detecção de 35% mais casos positivos de SARS-CoV-2 quando comparado ao teste baseado em RdRp. O protocolo de teste de todas as técnicas baseadas em ácido nucleico acima mencionadas é complexo e caro, exigindo instrumentos experimentais de ponta, reagentes de teste e equipe de pesquisa qualificada. Neste cenário, os testes comumente levam de 4 a 6 horas para serem concluídos, mas o requisito logístico para enviar amostras clínicas leva mais de 24 horas em algumas situações, atrasando a notificação da doença.

Os resultados dos testes dependem da amostra e as taxas de detecção mais altas foram relatadas a partir de lavado broncoalveolar, escarro e swabs nasais (Rai et al., 2021). Para Mohamadian et al. (2020), os resultados falso-positivos de rRT-PCR estão associados normalmente à contaminação cruzada de amostras e erros de manuseio e, por outro lado, imprecisões durante qualquer etapa da coleta, do armazenamento e do processamento de amostras podem levar a resultados falso-negativos. Entretanto, embora existam algumas limitações, o uso de rRT-PCR para o diagnóstico de COVID-19 ainda é considerado o padrão-ouro (Rai et al., 2021).

Segundo Mohamadian et al. (2020), a detecção de antígenos e as técnicas imunológicas podem ser potencialmente utilizadas para um diagnóstico rápido e econômico, ao mesmo tempo em que fornecem uma alternativa aos métodos moleculares. As técnicas imunológicas definem uma ligação entre um antígeno viral e um anticorpo específico. Testes sorológicos podem aprimorar a detecção de coronavírus, de modo que antígenos e anticorpos monoclonais associados podem representar uma nova abordagem diagnóstica para o desenvolvimento futuro. Os testes sorológicos podem ser específicos para um tipo de imunoglobulina, podem medir, ao mesmo tempo, anticorpos IgM e IgG, ou podem ser exames de anticorpos absolutos/quantitativos, que geralmente medem anticorpos IgA também.

A detecção de anticorpos contra um vírus em indivíduos infectados é um dos métodos diagnósticos mais importantes na vigilância de doenças. Embora o rRT-PCR seja a técnica mais estabelecida na detecção de casos ativos de SARS-CoV-2, o RNA viral torna-se quase indetectável após 14 dias da doença; além disso, também podem surgir resultados falso-negativos, devido ao manuseio inadequado das amostras virais. Esses desafios justificam o desenvolvimento de kits de teste simples

baseados na detecção de anticorpos humanos produzidos em resposta à infecção viral. O princípio básico por trás do imunodiagnóstico baseado em anticorpos é a detecção de anticorpos desenvolvidos em resposta à infecção viral (IgG e IgM) e/ou antígeno viral, por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA) (Rai et al., 2021).

Com base nos procedimentos e dispositivos específicos, esses experimentos, normalmente, serão realizados dentro de 1 a 2 horas após uma amostra chegar ao laboratório e ser carregada na plataforma apropriada (Mohamadian et al., 2020). Estudos evidenciaram, segundo Rai et al. (2021), que o anticorpo específico do antígeno pode ser detectado em um paciente após cerca de 3 a 6 dias e a IgG pode ser identificada nos estágios posteriores de uma infecção.

Em pacientes sintomáticos com COVID-19, a duração média para identificação de anticorpos IgM e IgA foi de 5 dias e IgG foi detectada em 14 dias. Guo et al. (2020) indicaram que os anticorpos IgA e IgM têm taxas positivas de 93,0% e 85,5% após 3-6 dias, respectivamente. Além disso, 78,0% dos anticorpos IgG positivos foram detectados durante 10 a 18 dias. A eficiência de identificação de IgM ELISA foi maior que a de RT-qPCR após 5,5 dias do início dos sintomas (Rai et al., 2021). Além disso, a combinação de PCR e IgM ELISA aumentou a taxa de detecção em 98,5% (Guo et al., 2020). Além disso, os achados mostraram considerável consistência de detecção entre os diferentes tipos de amostras de sangue venoso e de punção digital. Em comparação com um único teste de IgM ou IgG, a análise combinada de IgM-IgG tem maior eficácia e sensibilidade.

Os testes sorológicos têm a capacidade de prover informações sobre infecções ativas e passadas, sendo que, sua eficiência em confirmar a resposta de anticorpos específicos para SARS-CoV-2, para detectar infecções passadas, está bem definida. A presença de anticorpos IgM sugere exposição recente à infecção viral, enquanto os anticorpos IgG indicam exposição anterior à infecção viral por SARS-CoV-2 (Rai et al., 2021).

Estudos realizados na China mostraram que o nível sérico de anticorpos específicos do vírus é significativamente menor no grupo assintomático quando comparado aos títulos de pacientes sintomáticos com COVID-19 (Rai et al., 2021). Além disso, os ensaios de imunodiagnóstico também são importantes para apoiar o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19. Dada a elevada demanda pelo teste rápido para o diagnóstico de infecções por SARS-CoV-2, as empresas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) em todo o mundo lançaram muitos diagnósticos rápidos com diferentes graus de sensibilidade.

#### • **Tempestade de citocinas**

De acordo com Kim et al. (2021), a tempestade de citocinas, também chamada de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou hipercitocinemia (Meidaninikjeh et al., 2021), é uma condição de hiperinflamação sistêmica descontrolada, produzida pelo excesso de citocinas, levando à falha de múltiplos órgãos e, até mesmo, à morte. O conceito de tempestade de citocinas foi inicialmente reconhecido na fase aguda da doença enxerto *versus* hospedeiro, devido ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Desde então, os pesquisadores demonstraram que a tempestade de citocinas ocorre em várias doenças, como cânceres, doenças reumatológicas e na sepse, além de ser uma preocupação na COVID-19 (Kim et al., 2021).

A tempestade de citocinas, segundo Meidaninikjeh et al. (2021), é reconhecida como uma resposta inflamatória sistêmica, mediada por células imunes, principalmente por monócitos e macrófagos, que são exageradamente ativadas devido a agentes infecciosos, ou não, e liberam uma elevada quantidade de citocinas pró-inflamatórias, induzindo o recrutamento de leucócitos e a liberação de mais mediadores inflamatórios, em um ciclo positivo. Foi relatado que a tempestade de citocinas desempenha um papel principal na gravidade da infecção por SARS-CoV-2 e na lesão pulmonar resultante da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Particularmente, a tempestade de citocinas causada por distúrbios autoimunes é chamada de síndrome de ativação de macrófagos (SAM) e a síndrome de liberação de citocinas (SLC) dirige-se à tempestade de citocinas que ocorre após a terapia



com células T do receptor de antígeno quimérico (RAQ) (Kim et al., 2021). A resposta fisiológica efetiva das imunidades inata e adaptativa contra vírus inclui a produção de várias citocinas pró-inflamatórias e a ativação de vários subtipos de células T, que são vitais para controlar a replicação viral, conter a propagação do vírus, diminuir a inflamação e promover a “limpeza” de células infectadas (Anka et al., 2020).

Infecções agudas pelo SARS-CoV-2, de acordo com Petrey et al. (2020), resultam na ativação de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs), como o receptor toll-like (TLR) e os receptores semelhantes ao gene 1 induzidos por ácido retinóico (RLRs), que são proteínas que se apresentam no citoplasma ou na membrana celular de células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas e os macrófagos mononucleares, para reconhecer infecção ou dano tecidual por combinação com padrão molecular associado à patógeno (PAMP) ou padrão molecular associado à dano (DAMP) (Kim et al., 2021). A ativação desses receptores leva à indução de respostas de IFNs tipos I e III, culminando na transcrição de centenas de genes estimulados por IFNs, na produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 e MIP-1 $\alpha$ ) e na diferenciação de células Th1, que eliminam células-alvo infectadas (Petrey et al., 2020). IL-1, IL-6, e TNF- $\alpha$  iniciam uma série de reações inflamatórias agudas, por meio da ativação da imunidade inata. No entanto, a IL-6, juntamente com o IFN- $\gamma$ , também são relevantes para a imunidade adaptativa mediada por células T. Portanto, a ativação não regulada de células T pode ser vista como um mecanismo patológico relevante em uma tempestade de citocinas, na qual IL-6 e IFN- $\gamma$  são citocinas-chave.

De acordo com Anka et al. (2020), os SARS-CoVs desenvolveram várias maneiras de inibir a indução e a sinalização de IFN-I. Assim, os primeiros tecidos infectados são caracterizados pela proliferação viral, que resulta em morte celular e dispersão do vírus, seguida pelo recrutamento de células imunes, produção de imunocomplexos e injúrias aos órgãos associados. Tanto a imunidade inata quanto a adaptativa podem ser ativadas pela infecção por SARS-CoV-2. A lesão tecidual gerada pelo SARS-CoV-2 leva à secreção, em excesso, de citocinas pró-inflamatórias e à convocação de outras células pró-inflamatórias, como granulócitos e macrófagos. Isso resulta em uma bola de neve de secreção de citocinas e de recrutamento de leucócitos, causando uma resposta inflamatória sistêmica chamada de síndrome de ativação de macrófagos (SAM) ou linfohistiocitose hemofagocítica secundária (LHHs), mais conhecida por tempestade de citocinas (TC) (Anka et al., 2020).

As citocinas produzidas por células infectadas recrutam macrófagos alveolares que, por sua vez, aumentam a permeabilidade vascular, convocam outros componentes do sistema imunológico e montam a resposta de fase aguda. O dano tecidual causado pela morte de células infectadas e por demais células mortas por células imunes causa edema alveolar, levando à hipóxia. A hiperativação das respostas imunes inata e adaptativa leva à tempestade de citocinas. Esses fatores convergem para o desenvolvimento progressivo da SDRA (Anka et al., 2020).

Um estudo argumentou que a tempestade de citocinas na COVID-19 é o resultado de uma falha do sistema imunológico em remover o vírus. Eles dividiram a tempestade de citocinas em duas fases (Mcgonagle, et al., 2020): a primeira é uma condição temporária de deficiência imunológica semelhante à LHH primária, enquanto a segunda é um estado imunológico hiperativo para compensar a falha inicial na depuração do alvo, que aparece como uma manifestação clínica de uma tempestade de citocinas. Experimentos com células e animais investigando os efeitos do coronavírus humano nas citocinas revelaram secreção tardia de IFNs tipo I e III, incluindo IFN  $\alpha/\beta$ , na fase inicial da infecção e secreção demasiada de citocinas pró-inflamatórias de macrófagos mononucleares no estágio posterior (Blanco-Melo et al., 2020), principalmente de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , e as quimiocinas CCL-2, CCL-3 e CCL-5 (Anka et al., 2020).

Um outro estudo realizado com pacientes com COVID-19 evidenciou que respostas vinculadas ao IFN tipo 1 foram intensamente prejudicadas, caracterizadas por um baixo nível de atividade de IFN e regulação negativa de genes estimulados por IFN. Além disso, o estudo relatou respostas hiperinflamatórias representadas por IL-6 e TNF- $\alpha$  (Hadjadj et al., 2020). Em conjunto, esses estudos enfatizam que a falência nas respostas iniciais de IFNs tipo I e III ao SARS-CoV-2 leva a uma resposta



imune tardia exagerada e à forma grave de COVID-19. Com isso, podemos descobrir o motivo da COVID-19 grave ser comumente acompanhada de SDRA: a falha da resposta imune no período inicial da infecção por SARS-CoV-2 induz hiperinflamação generalizada no pulmão, que leva à lesão pulmonar aguda e à SDRA (Kim et al., 2021).

Segundo Anka et al. (2020), os macrófagos mononucleares acumulados são ativados por meio dos receptores de IFN- $\alpha/\beta$  presentes em sua superfície e secretam mais quimioatraentes de monócitos (como CCL2, CCL7 e CCL12), que resulta em maior atração e agregação de macrófagos mononucleares, que, por sua vez, produzem níveis significativamente altos de TNF, IL-6, IL-1 $\beta$  e radicais livres reativos, como iNOS, tornando, assim, a doença mais grave. Além disso, o IFN- $\alpha/\beta$ , e outras citocinas pró-inflamatórias secretadas por macrófagos mononucleares, induzem a apoptose das células T, impedindo ainda mais a eliminação viral. Uma outra consequência da rápida replicação viral e de uma resposta pró-inflamatória excessiva de citocinas/quimocinas é o início da apoptose nas células epiteliais e endoteliais respiratórias, causando extravasamento vascular e edema alveolar (Anka et al., 2020).

Petrey et al. (2020), examinaram as citocinas circulantes de pacientes infectados com COVID-19 e realizaram uma análise complexa delas para uma compreensão mais detalhada da tempestade de citocinas. Eles descobriram que oito citocinas inflamatórias críticas aumentaram, significativamente, no plasma do paciente com COVID-19, em comparação com os controles: IL-6, IL-8, G-CSF, GRO $\alpha$ , MCP-3, IL-1 $\alpha$ , MCP-1 e TNF- $\alpha$ . IL-10 e IL-1RA, ambas citocinas anti-inflamatórias, também foram, significativamente, aumentadas em pacientes com COVID-19, em comparação com o controle. Além disso, de acordo com Meidaninikjeh et al. (2021), IL-17, IL-7, IL-1 $\beta$ , IL-9, IL-2, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , CXCL10 e CXCL8 também são distinguidos nos pacientes infectados pelo novo coronavírus. Quase todos esses mediadores químicos produzidos por monócitos e macrófagos podem levar ao agravamento imunopatológico da COVID-19. A IL-6 foi introduzida como o principal impulsionador da tempestade de citocinas através do aumento da secreção de muitas proteínas de fase aguda e de respostas relacionadas à febre nos casos graves de COVID-19 (Meidaninikjeh et al., 2021).

Segundo Kim et al. (2021), os pacientes acometidos por tempestade de citocinas normalmente apresentam febre súbita, insuficiência respiratória, lesão renal aguda, choque circulatório e distúrbios difusos de coagulação, além de insuficiência hepática, pancitopenia, hiperferritinemia e acometimento neurológico (Meidaninikjeh et al., 2021). Além dos pulmões, outros órgãos podem ser acometidos pela tempestade de citocinas, o estudo feito por Duerr et al. (2020), por exemplo, relatou que a imunidade antiviral pode ser uma causa de lesão cardíaca por inflamação miocárdica em pacientes com COVID-19 e hipercitocinemia.

Nos pacientes com COVID-19 severa, eosinopenia e linfopenia com redução grave na contagem de TCD4+, TCD8+, células B e células natural killer (NK) são uma característica comum (Anka et al., 2020). A recirculação de células T no soro pode ser impedida por citocinas como IFN-I e TNF- $\alpha$ , através da sua retenção em órgãos linfóides secundários (baço e nódulos linfáticos) e fixação ao endotélio, causando a linfopenia. A neutrofilia e o aumento da relação neutrófilos/linfócitos geralmente são acompanhados de gravidade avançada e pior prognóstico (Anka et al., 2020). Os exames laboratoriais também podem revelar anemia e trombocitopenia.

Em suma, mesmo que as características clínicas da tempestade de citocinas sejam semelhantes, os mecanismos patológicos envolvidos que afetam o curso clínico, o prognóstico e a resposta ao tratamento podem diferir em formas individuais de tempestades de citocinas. Vários pesquisadores acreditam que existem pessoas vulneráveis à tempestade de citocinas na COVID-19, embora faltem evidências claras disso no momento (Kim et al., 2021).

#### • Efeitos sistêmicos do coronavírus

O SARS-CoV-2 é um vírus que tem como porta de entrada, no organismo humano, o pulmão, portanto, ele é o órgão que mais sofre lesões após a invasão do coronavírus. Quando o vírus adentra nas células pulmonares, a tempestade de citocinas

gerada nesse local desencadeia inúmeras lesões no tecido pulmonar. Tais lesões afetam, principalmente, as células dos alvéolos pulmonares, gerando quebra das barreiras endoteliais e posterior formação de edema, dificultando o processo respiratório, além de contribuir para o aumento da inflamação local. Além disso, em algumas pessoas, foram identificados microangiopatias, trombozes e um aumento do crescimento de vasos sanguíneos no pulmão (Upadhy, et al., 2022).

Segundo Camporota, et al., (2021), 20% dos pacientes com o diagnóstico confirmado de COVID-19 desenvolveram pneumonia. Todo o processo inflamatório gerado através da pneumonia desencadeia o recrutamento e a ativação de macrófagos e tais células secretam inúmeras citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF-alfa e a interleucina-6, que intensificam ainda mais a injúria pulmonar. Tanto o TNF-alfa quanto a IL-6 são responsáveis pela proliferação e ativação de fibroblastos, conseqüentemente ocorre deposição de matriz extracelular, contribuindo para o processo de fibrose pulmonar e afetando a respiração dos indivíduos (Cao et al., 2022).

O coração é um dos principais órgãos cujas células apresentam inúmeros receptores de ECA2, logo os cardiomiócitos são susceptíveis à invasão do coronavírus, que pode causar danos ao órgão. Dentre as principais afecções que o SARS-CoV-2 pode causar nesse órgão estão: miocardite, síndromes coronarianas agudas, lesão miocárdica, complicações trombóticas e arritmias. Algumas outras como cor pulmonale agudo, choque cardiogênico e insuficiência cardíaca aguda são decorrentes de lesões indiretas ao coração (Dandel, 2022).

Outro órgão que pode sofrer diretamente com a invasão do coronavírus é o rim. As células renais, dentre elas os podócitos e as células epiteliais tubulares, sofrem lesões quando o vírus as infecta. Surge, então, um processo inflamatório dentro do parênquima renal, portanto, uma lesão renal aguda (LRA) pode se desenvolver (Jansen et al., 2022). Pacientes com diabetes, hipertensão arterial, doença renal crônica e idosos apresentam um maior risco, em relação à população geral, de sofrerem uma LRA. Dependendo da intensidade e tempo da inflamação renal, algumas pessoas podem evoluir com uma fibrose túbulointersticial e, conseqüentemente, com uma doença renal crônica (Hilton, et al., 2022).

Assim como em outros órgãos, o SARS-CoV-2 também consegue infectar as células do intestino, pela alta expressão de ECA2 em suas membranas. Os indivíduos podem sofrer danos mais graves e menos comuns, como, por exemplo, isquemia mesentérica, pelo desenvolvimento de trombos no sistema circulatório próximo à região, ou sintomas mais leves e mais frequentes, como náuseas, vômitos, dor e distensão abdominal. Outro sintoma comumente relatado é a diarreia, decorrente do processo inflamatório e da agressão celular sofrida pelos enterócitos (Chen, et al., 2022).

Em relação ao sistema nervoso central, o coronavírus ataca o cérebro através de três caminhos diferentes, sendo eles: líquido cefalorraquidiano, nervos periféricos e vasos sanguíneos, se houver rompimento da barreira hematoencefálica. Tal lesão na barreira pode ocorrer pelo excesso de citocinas e, conseqüentemente, pelo recrutamento de células inflamatórias para o local (Zhang et al., 2022). Foram descritos inúmeros sintomas neuropsiquiátricos e, segundo Zhang et al. (2022), eles são decorrentes de lesões diretas nas células cerebrais, causadas pela invasão do SARS-CoV-2 nos receptores ECA2 e de microderrames ou micro-hemorragias no tecido nervoso que, por sua vez, surgem devido à liberação de trombina pelas células endoteliais do cérebro ao sofrerem agressões. A trombina pertence a uma das etapas fundamentais da coagulação e posterior formação de trombos.

Dentre os principais sintomas neuropsiquiátricos estão: agitação, confusão, desorientação, desatenção, delirium, convulsões, psicose, impulsividade, insônia, depressão, ansiedade, cefaleia, tontura, dentre outros. Muitas pessoas também relataram distúrbios no olfato e no paladar, ocorrendo pela invasão do vírus ao bulbo olfatório, danificando as células nervosas presentes naquela região. Além dos sintomas, o SARS-CoV-2 foi responsável por várias doenças no sistema nervoso central, como, por exemplo: AVC isquêmico, hemorragia intracerebral, encefalite, transtorno de estresse pós-traumático, distúrbio extrapiramidal e do movimento (Zhang et al., 2022).

Segundo Huynh, et al., (2022), entre 4 a 20% dos indivíduos contaminados pelo novo coronavírus apresentaram alguma queixa cutânea com manifestações durante as quatro primeiras semanas. O SARS-CoV-2 infecta os vasos sanguíneos, glândulas e folículos pilosos da pele, através do ECA2 presente nessas estruturas e, conseqüentemente, gera os sintomas. Dentre as principais manifestações dermatológicas estão: lesões semelhantes a frieiras (a mais comum relacionada à COVID-19), erupções maculopapulares, lesões urticariformes, lesões vesiculares, lesões livedoides, lesões semelhantes ao eritema multiforme, dentre outras.

Além das complicações agudas que o SARS-CoV-2 pode causar, muitas pessoas desenvolveram a síndrome pós-COVID-19, caracterizada por sintomas que persistem por, no mínimo, dois meses, geralmente após recuperação do quadro infeccioso da doença, devido às agressões inflamatórias e lesões causadas pelo vírus ao organismo humano. Dentre os sintomas mais relatados, estão: fadiga crônica, dor generalizada, perda de cabelo, suor excessivo, cefaleias, depressão, ansiedade, distúrbios do sono, desequilíbrio cognitivo, anosmia/hiposmia, dor no peito, palpitações, tosse, dispneia, anorexia, dor nas articulações, erupções cutâneas não especificadas, miocardite, febre intermitente, náuseas e olhos vermelhos (Dotan, et al., 2022).

De acordo com Dotan et al. (2022), 50 a 80% dos indivíduos que tiveram a infecção sintomática do coronavírus apresentaram manifestações da síndrome pós-COVID, com prejuízo na qualidade de vida. Outros sintomas e sequelas descritas foram: diarreia, lesão renal aguda, agravamento do diabetes pré-existente, tireoidite subaguda, tireotoxicose de Graves, angioedema, lesões urticariformes, refluxo ácido, embolia pulmonar, TOC (transtorno obsessivo compulsivo), TEPT (transtorno de estresse pós-traumático), dentre outros (Joshee, et al., 2022).

#### **4. Conclusão**

Destacamos, neste trabalho, temas de grande importância para o entendimento acerca da pandemia da COVID-19 que impactou a vida de todo o mundo. Neste cenário, compilamos várias informações acerca do vírus SARS-CoV-2 e organizamos, em uma linha temporal, várias informações atualizadas e de grande relevância, especialmente para os profissionais da saúde, abordando desde o contexto histórico da pandemia, destacando ainda os tipos e variantes virais, infecção, métodos de diagnóstico, tempestade de citocinas, até suas manifestações sistêmicas e conseqüências a longo prazo. São tópicos relevantes, devido à necessidade de compreensão sobre o funcionamento deste vírus, já que, desde seu aparecimento, tem impactado toda a população mundial, gerando prejuízos sociais, econômicos e, principalmente, para a saúde humana.

Na primeira parte do trabalho, foi descrito o contexto histórico para conhecimento da origem do novo coronavírus, seus tipos e suas variantes, que foram emergindo ao longo do tempo. Em seguida, foi abordada a estrutura que o SARS-CoV-2 apresenta para, então, facilitar o entendimento de como o coronavírus infecta as células humanas e de toda a fisiopatologia envolvida na sintomatologia desta doença. Além disso, o trabalho traz os aspectos mais importantes e utilizados, rotineiramente, do diagnóstico laboratorial da COVID-19 e aborda, também, as principais alterações pulmonares que podem ser observadas nos exames de imagem, contribuindo para a compreensão dos profissionais da saúde quando estão diante de pacientes com tais quadros.

Em seguida, o trabalho discorre, detalhadamente, sobre como ocorre a tempestade de citocinas e quais são as suas possíveis conseqüências para o organismo infectado, constituindo temas que, embora amplamente divulgados pela mídia, não são, ainda, compreendidos, em sua integralidade, por uma significativa parcela de médicos e demais profissionais da saúde. Por fim, foram abordados os principais efeitos sistêmicos que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar no corpo humano, além dos sinais e sintomas que podem aparecer, ou persistir, mesmo após a cura da COVID-19. O entendimento de tal tema é fundamental para a orientação e, se necessário, manejo apropriado dos pacientes que foram diagnosticados com essa doença.

Em suma, este trabalho apresenta um compilado com as principais informações, retiradas de dezenas de artigos de

jornais e de revistas científicas relevantes, sobre o SARS-CoV-2, abordando desde a sua entrada no organismo humano, até as injúrias que o novo coronavírus pode causar aos pacientes, durante ou após a doença. Ao ler este trabalho, o leitor será capaz de entender os aspectos fisiopatológicos envolvidos na sintomatologia da COVID-19 e, também, as suas consequências, além de ter uma visão geral sobre as alterações laboratoriais e de imagem, que podem ocorrer durante o processo de infecção pelo vírus.

Sugere-se, para trabalhos futuros, a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na etiopatogenia das manifestações clínicas da síndrome pós-COVID, com maior detalhamento da origem de seus sinais e sintomas, fundamental para o tratamento mais acurado e eficaz de tais alterações remanescentes. Além disso, sugere-se, também, o desenvolvimento de novos trabalhos que identifiquem critérios com maior valor preditivo positivo para o surgimento da tempestade de citocinas induzida pela COVID-19; que discorram acerca do emprego das drogas imunobiológicas, como citocinas recombinantes e anticorpos monoclonais, no tratamento da hipercitocinemia e da COVID-19 grave e, por fim, que tratem das medicações que interferem no sistema renina angiotensina aldosterona (como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II) e de suas relações com a infecção pelo SARS-CoV-2. Dessa maneira, novos trabalhos poderiam orientar a escolha do método terapêutico mais adequado para cada paciente e prever um maior ou menor risco de complicações ou de doença grave nos infectados pelo novo coronavírus.

## Referências

- Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) : An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal Of Immunology*. 93(4). <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12998>.
- Batista, L. D. S., & Kumada, K. M. O. (2021). Análise metodológica sobre as diferentes configurações da pesquisa bibliográfica. *Rev. Bras. de Iniciação Científica (RBIC)*. 8, 1-17. <https://periodicoscientificos.itp.ifsp.edu.br/index.php/rbic/article/view/113>.
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., & Sachs, D. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 181(5), 1036-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
- Cao, J., Li, L., Xiong, L., Wang, C., Chen, Y., & Zhang, X. (2022). Research on the mechanism of berberine in the treatment of COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis using network pharmacology and molecular docking. *Phytomedicine Plus*. 2(2), 100252-100252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8895682/>.
- Carvalho, L. S. D., da Silva Júnior, R. T., Oliveira, B. V. S., de Miranda, Y. S., Rebouças, N. L. F., Loureiro, M. S., Pinheiro, S. L. R., da Silva, R. S., Correia, P. V. S. L. M., & Silva, M. J. S. (2021). Highlighting COVID-19: What the imaging exams show about the disease. *World Journal Of Radiology*. 13(5), 122-136. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188839/>.
- Camporota, L., Cronin, J. N., Busana, M., Gattinoni, L., & Formenti, F. (2021). Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. *Current Opinion In Critical Care*. 28(1), 9-16. <http://dx.doi.org/10.1097/mcc.0000000000000911>.
- Chen, T.-H., Hsu, M.-T., Lee, M.-Y., & Chou, C.-K. (2022). Gastrointestinal Involvement in SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 14(6), 1188-1188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9228950/>.
- Cordeiro, A. M., de Oliveira, G. M., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Rev. Col. Bras. Cir.* 34 (6). <https://doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>.
- Dandel, M. (2021). Heart–lung interactions in COVID-19: prognostic impact and usefulness of bedside echocardiography for monitoring of the right ventricle involvement. *Heart Failure Reviews*. 27(4), 1325-1339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052527/>.
- Dotan, A., David, P., Arnheim, D., & Shoenfeld, Y. (2022). The autonomic aspects of the post-COVID-19 syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 21(5), 103071-103071. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8848724/>.
- Duerr, G. D., Heine, A., Hamiko, M., Zimmer, S., Luetkens, J. A., Nattermann, J., Rieke, G., Isaak, A., Jehle, J., & Held, S. A. E. (2020). Parameters predicting COVID-19-induced myocardial injury and mortality. *Life Sciences*. 260, 118400-118400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118400>.
- Forchette, L., Sebastian, W., & Liu, T. (2021). A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Current Medical Science*. 41(6), 1037-1051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267225/>.
- Goldin, C. J., Vázquez, R., Polack, F. P., & Alvarez-Paggi, D. (2020). Identifying pathophysiological bases of disease in COVID-19. *Translational Medicine Communications*. 5(1), 15-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506209/>.

- Gómez, J., Albaiceta, G. M., García-Clemente, M., López-Larrea, C., Amado-Rodríguez, L., Lopez-Alonso, I., Hermida, T., Enriquez, A. I., Herrero, P., Melón, S., Alvarez-Argüelles, M. E., Boga, J. A., Rojo-Alba, S., Cuesta-Llavona, E., Alvarez, V., Lorca, R., & Coto, E. (2020). Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene*. 762. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037811192030771X>.
- Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., Dela Cruz, C. S., Wang, Y., Wu, C., & Xiao, Y. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 71(15), 778-785. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., & Chenevier-Gobeaux, C. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 369(6504), 718-724. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc6027>.
- Hamouche, W., Bissierier, M., Brojakowska, A., Eskandari, A., Fish, K., Goukassian, D. A., & Hadri, L. (2021). Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19. *Journal of Molecular And Cellular Cardiology*. 153, 72-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833205/>.
- Hilton, J., Boyer, N., Nadim, M. K., Forni, L. G., & Kellum, J. A. (2022). COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*. 38(3), 473-489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8743571/>.
- Hong, J., Jhun, H., Choi, Y.-O., Taitt, A. S., Bae, S., Lee, Y., Song, C.-S., Yeom, S. C., & Kim, S. (2021). Structure of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein for Therapeutic and Preventive Target. *Immune Network*. 21(1), 8-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7937506/>.
- Huynh, T., Sanchez-Flores, X., Yau, J., & Huang, J. T. (2022). Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *American Journal of Clinical Dermatology*. 23(3), 277-286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8897723>.
- Jansen, J., Reimer, K. C., Nagai, J. S., Varghese, F. S., Overheul, G. J., de Beer, M., Roverts, R., Daviran, D., Fermin, L. A. S., & Willemsen, B. (2022). SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell*. 29(2), 217-231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8709832>.
- Jansen, L., Tegomoh, B., Lange, K., Showalter, K., Figliomeni, Jon., Abdalhamid, B., Iwen, P. C., Fauver, J., Buss, B., & Donahue, M. (2021). Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster – Nebraska, November-December 2021. *Morbidity And Mortality Weekly Report*. 70, 01-03. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm705152e3-H.pdf>.
- Joshee, S., Vatti, N., & Chang, C. (2022). Long-Term Effects of COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*. 97(3), 579-599. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8752286>.
- Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., & Shin, J. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 11(1), 316-329. <http://dx.doi.org/10.7150/thno.49713>.
- Lacedonia, D., Quarato, C. M. I., Mirijello, A., Trovato, G. M., Colle, A. D., Rea, G., Scioscia, G., Barbaro, M. P. F., & Sperandio, M. (2021). COVID-19 Pneumonia: the great ultrasonography mimicker. *Frontiers In Medicine*. 8, 709402-709402. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.709402>.
- Lana, R. M., Coelho, F. C., Gomes, M. F. D. C., Cruz, O. G., Bastos, L. S., Villela, D. A. M., & Codeço, C. T. (2020). Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cadernos de Saúde Pública*. 36(3), 01-05. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00019620>.
- Mcgonagle, D., Sharif, K., O'regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*. 19(6), 102537-102537. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
- Meidaninikjeh, S., Sabouni, N., Marzouni, H. Z., Bengar, S., Khalili, A., & Jafari, R. (2021). Monocytes and macrophages in COVID-19: friends and foes. *Life Sciences*. 269, 119010-119010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119010>.
- Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., & Esmaeilzadeh, A. (2020). COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 23(02), 1-11. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>.
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *Journal Of Microbiology, Immunology And Infection*. 54(2), 159-163 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
- Nogueira, J. V. D., & da Silva, C. M. (2020). Conhecendo a origem do SARS-COV-2 (COVID 19). *Revista Saúde e Meio Ambiente – Resma*. 11(2), 15-124. <https://periodicos.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/10321>.
- Petrey, A. C., Qeadan, F., Middleton, E. A., Pinchuk, I. V., Campbell, R. A., & Beswick, E. J. (2020). Cytokine release syndrome in COVID-19: innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *Journal Of Leukocyte Biology* 109(1), 55-66. <http://dx.doi.org/10.1002/jlb.3cova0820-410rrr>.
- Pontone, G., Scafuri, S., Mancini, M. E., Agalbato, C., Guglielmo, M., Baggiano, A., Muscogiuri, G., Fusini, L., Andreini, D., & Mushtaq, S. (2021). Role of computed tomography in COVID-19. *Journal Of Cardiovascular Computed Tomography*. 15(1), 27-36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473149>.
- Rai, P., Kumar, B. K., Deekshit, V. K., Karunasagar, I., & Karunasagar, I. (2021). Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiology And Biotechnology*. 105(2), 441-455. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>.
- Salian, V. S., Wright, J. A., Vedell, P. T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Porquera, E. M. C., Kalari, R. K., & Kandimalla, K. K. (2021). COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Molecular Pharmaceutics* 18 (3), 754-771. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>.
- Singh, S. P., Pritam, M., Pandey, B., & Yadav, T. P. (2020). Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. 93, 275-299. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>.

Souza, L. C. D., da Silva, T. O., Pinheiro, A. R. D. S., & dos Santos, F. D. S. (2021). SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: a narrative review of the main Coronaviruses of the century. *Brazilian Journal Of Health Review*. 4(1), 1419-1439. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-120>.

Trougakos, I. P., Stamatelopoulos, K., Terpos, E., Tsitsilonis, O. E., Aivalioti, E., Paraskevis, D. Kastritis, E., Pavlakis, G. N., & Dimopoulos, M. A. (2021). Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *Journal Of Biomedical Science*. 28 (1), 9-9. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.

Upadhyia, S., Rehman, J., Malik, A. B., & Chen, S. (2022). Mechanisms of Lung Injury Induced by SARS-CoV-2 Infection. *Physiology (Bethesda)*. 37(2), 88-100. <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2021>.

Valverde, A. J. S., Temoche, C. E. M., Caicedo, C. R. C., Hernández, N. B. A., & Padilla, T. M. T. (2021). COVID-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Revista Eugenio Espejo*. 15(2), 98-114. <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>.

Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 49(2), 199-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7472674/>.

Zhang, R., Sun, C., Chen, X., Han, Y., Zang, W., Jiang, C., Wang, J., & Wang, J. (2022). COVID-19-Related Brain Injury: The Potential Role of Ferroptosis. *Journal Of Inflammation Research*. 15, 2181-2198. <https://doi.org/10.2147/JIR.S353467>.