



FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - FPS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À INFECÇÃO POR SARS-CoV-2.

Trabalho de pesquisa apresentado como requisito obrigatório para a obtenção do título de Graduação em Bacharelado de Medicina pela Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS.

Graduando: Pedro Luiz da Veiga Gonzales

Orientador: Prof. Dr. Edvaldo da Silva Souza

Data da Versão Entregue: 06/11/2020

RECIFE
2020



FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - FPS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

IDENTIFICAÇÃO

Graduando:

PEDRO LUIZ DA VEIGA GONZALES

Aluno da Graduação do Curso de Bacharelado em Medicina da FPS

Telefones: (81) 98940-6493 / (81) 3269-2442. *E-mail:* pedrolv@hotmail.com

Orientador:

PROF. DR. EDVALDO DA SILVA SOUZA

Coordenador do Curso de Bacharelado em Medicina e professor do Mestrado em

Educação na Área de Saúde da FPS

Local de trabalho: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), na Avenida Mal.

Mascarenhas de Moraes, 4861, Imbiribeira, Recife-PE, CEP 51.150-000

Telefone: (81) 99977-3443. *E-mail:* edvaldo.es@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Descrever as principais complicações relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2. **Método:** Atualização da Literatura acerca das principais complicações associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 na base de dados *Dynamed* no presente ano.

Resultados: A coagulopatia, caracterizada por D-dímero significativamente aumentado, e a lesão miocárdica se relacionam a um pior prognóstico. Nos casos graves, a síndrome do desconforto respiratório agudo surge, aproximadamente, oito dias após o início dos sintomas. Quase um terço dos pacientes em cuidados intensivos possui lesão renal aguda em hemodiálise. Diabetes e obesidade exacerbam a resposta inflamatória sistêmica ocasionada pelo SARS-CoV-2. Raramente, as complicações gastrointestinais estão associadas à mortalidade. A elevação das transaminases hepáticas não costuma superar em cinco vezes o valor de referência. O acidente vascular cerebral, usualmente isquêmico, ocorre em 6% dos enfermos graves. Na fase aguda da COVID-19, apenas o delirium foi identificado como distúrbio psiquiátrico. As coinfeções bacteriana e viral acometem, respectivamente, 7% e 3% das admissões hospitalares. A persistência de sintomas leves é comum em 35% dos assistidos ambulatoriamente. **Conclusão:** Devido à gravidade das principais complicações relacionadas à COVID-19, é necessária uma atualização constante da equipe assistencial multidisciplinar a fim de proporcionar um manejo adequado das apresentações clínicas mais graves desta doença, potencializando os escassos recursos disponíveis na rede pública de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemia, Doença pelo Novo Coronavírus, 2019-nCoV, Síndrome do Desconforto respiratório Agudo, SDRA Humano, Coagulação Intravascular Disseminada.

ABSTRACT

Objective: To describe the main complications related to infection by SARS-CoV-2.

Method: Literature update on the main complications associated with SARS-CoV-2 infection in the Dynamed database this year. **Results:** Coagulopathy, characterized by

significantly increased D-dimer, and myocardial injury are related to a worse prognosis.

In severe cases, the acute respiratory distress syndrome appears approximately eight days after the onset of symptoms. Almost a third of intensive care patients have acute kidney injury on hemodialysis. Diabetes and obesity exacerbate the systemic inflammatory response caused by SARS-CoV-2. Gastrointestinal complications are rarely associated with mortality. The increase in liver transaminases does not usually exceed the reference value by five times. Stroke, usually ischemic, occurs in 6% of critically ill patients. In the acute phase of COVID-19, only delirium was identified as a psychiatric disorder. Bacterial and viral co-infections affect 7% and 3% of hospital admissions, respectively. The persistence of mild symptoms is common in 35% of those seen on an outpatient basis. **Conclusion:** Due to the seriousness of the main complications related to COVID-19, it is necessary to constantly update the multidisciplinary care team in order to provide an adequate management of the most serious clinical presentations of this disease, enhancing the scarce resources available in the public health network.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, 2019-nCoV, 2019-nCoV Pandemic, Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS, Disseminated Intravascular Coagulation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. FISIOPATOLOGIA GERAL DAS COMPLICAÇÕES.....	11
2.1 EFEITO CITOTÓXICO DIRETO	11
2.2 DESREGULAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA	12
2.3 LESÃO ENDOTELIAL E DESREGULAÇÃO DA IMUNIDADE.....	13
3. COAGULOPATIA	14
3.1 MARCADORES DA COAGULAÇÃO	14
3.2 TEMPESTADE DE CITOCINAS	14
3.3 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA	15
3.4 TROMBOEMBOLISMO VENOSO	15
4. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES.....	16
5. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO.....	17
6. COMPLICAÇÕES RENAIS	18
7. COMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS	19
7.1 DIABETES MELLITUS E COVID-19.....	19
7.2 OBESIDADE E COVID-19.....	20
8. COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS.....	21
9. COMPLICAÇÕES HEPATOBILIARES	22
10. COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E OFTALMOLÓGICAS.....	23
11. COMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS.....	24
12. COINFEÇÕES	26
13. PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS	27
14. CONCLUSÃO	28
15. REFERÊNCIAS.....	29

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
EP	Embolia pulmonar
FPS	Faculdade Pernambucana de Saúde
IAP-1	Inibidor do ativador do plasminogênio 1
JHU	Johns Hopkins University & Medicine
LRA	Lesão renal aguda
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina.
MS	Ministério da Saúde do Brasil
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2
SCA	Síndrome coronariana aguda
SDRA	Síndrome de desconforto respiratório agudo
SNC	Sistema nervoso central
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
TEV	Tromboembolismo venoso
TP	Tempo de protrombina
TTP	Tempo de tromboplastina
TVPS	Taquicardia ventricular polimórfica sustentada
UTI	Unidade de terapia intensiva
VSR	Virus sincicial respiratório

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 01. Principais complicações cardiovasculares da COVID-19	16
Quadro 02. Principais complicações renais da COVID-19	18
Quadro 03. Principais complicações endócrinas da COVID-19	19
Quadro 04. Principais complicações gastrointestinais da COVID-19	21
Quadro 05. Principais complicações neurológicas e oftalmológicas da COVID-19	23

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 01. Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 e seu efeito citotóxico direto.	11
Figura 02. Mecanismo de desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona	12
Figura 03. Mecanismo de Lesão endotelial e desregulação do sistema imune	13

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei – China, surgiu uma nova afecção viral, cujos casos iniciais foram descritos como uma pneumonia de rápida progressão para síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA).^{1,2} Desde o início de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), começou a usar, oficialmente, o termo COVID-19, do inglês “*coronavirus disease 2019*”, que significa doença do coronavírus 2019, uma forma simplificada para se referir a esta condição sintomática. Diante da rápida disseminação mundial, a OMS declarou, em 11 de março de 2020, a COVID-19 como pandemia. Seis meses após, em 29 de setembro, já haviam confirmados mais de 33 milhões de casos, em 188 países, dentre os quais, mais de um milhão de pessoas morreram como consequência da infecção pelo novo coronavírus, denominado de SARS-CoV-2, do inglês “*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*” (síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2).³⁻⁵

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (MS), em 01 de outubro de 2020, o país registrava mais de 4,8 milhões de casos e mais de 144 mil mortes pela COVID-19.⁶ Segundo a OMS, esta doença tem um espectro clínico variável, desde quadros assintomáticos ou oligossintomáticos (ou seja, nenhum sintoma ou poucos sintomas respectivamente) em aproximadamente 80% dos infectados até quadros graves – cerca de 20% – que requerem atendimento hospitalar por dificuldade respiratória, dentre os quais, 5% podem apresentar quadro crítico, necessitando de suporte ventilatório,^{3,5} evoluindo com choque e disfunção de múltiplos órgãos.

Considerada, inicialmente, uma doença respiratória, a COVID-19 é, hoje, vista como uma doença sistêmica, caracterizada por uma resposta inflamatória que acarreta alterações em diferentes órgãos ou sistemas do corpo,^{7,8} necessitando de recursos

materiais e humanos especializados para o manejo adequado das principais complicações: cardiovasculares (incluindo as coagulopatias),⁹⁻¹¹ respiratórias,¹¹⁻¹⁴ neurológicas,¹⁵⁻¹⁷ renais,¹⁸⁻²⁰ endócrinas,²¹ gastrointestinais,²¹ hepatobiliares,²¹ oftalmológicas²¹ e psiquiátricas.²² Alguns estudos, também, incluem as coinfeções em pacientes internados^{23,24} e a persistência de sintomas por até três semanas em pessoas não hospitalizadas²⁵ como outras duas complicações desta patologia.

Por conseguinte, assistir ao paciente com COVID-19 se tornou, talvez, no maior desafio do sistema público de saúde brasileiro, conhecido como Sistema Único de Saúde (SUS), o qual comumente enfrenta, desde sua criação, diversas limitações de recursos materiais e profissionais. Diante do exposto, o objetivo desta revisão é descrever as principais complicações relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 a fim de auxiliar as equipes multiprofissionais da área da saúde na detecção precoce e no cuidado integral e eficaz das formas mais graves desta doença.

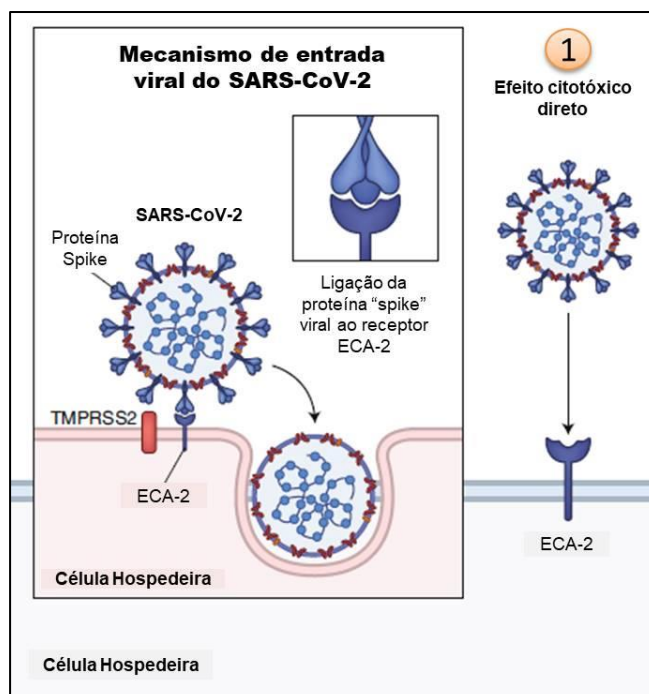
2. FISIOPATOLOGIA GERAL DAS COMPLICAÇÕES

Embora ainda não compreendida totalmente, a injúria multiorgânica ocasionada pela infecção do SARS-CoV-2, provavelmente, não se restringe a apenas um mecanismo fisiopatológico.

2.1 EFEITO CITOTÓXICO DIRETO

A proteína *spike* do coronavírus facilita a entrada do patógeno na célula-alvo, ligando-se ao domínio receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2). Para que o processo de endocitose se complete e ocorra a replicação viral intracelular, é necessária a co-expressão de ECA-2 e de uma protease, denominada TMPRSS2, na superfície da célula hospedeira. A coexistência destas duas proteínas de membrana não apenas no trato respiratório, mas também em células miocárdicas, renais, gastrointestinais, hepatobiliares, pancreáticas e neurológicas, pode explicar, em parte, a lesão de múltiplos órgãos que ocorre pela ação direta do novo coronavírus (*figura 01*).²¹

Figura 01 – Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 e seu efeito citotóxico direto.



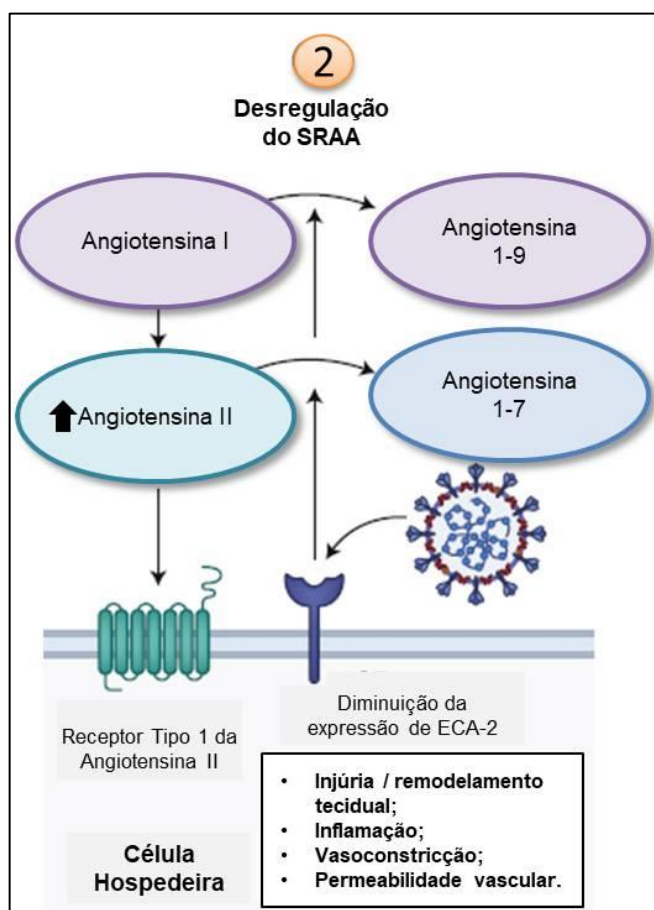
Fonte:

Adaptado de Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.

2.2 DESREGULAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Em condições fisiológicas normais, a ECA-2 tem ação contrarreguladora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), clivando a *angiotensina I* em *angiotensina 1-9* (molécula inativa), assim como a *angiotensina II* em *angiotensina 1-7*, que tem função vasodilatadora, antiproliferativa e antifibrótica (*figura 02*).²¹

Figura 02 – Mecanismo de desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona



Fonte:

Adaptado de Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.

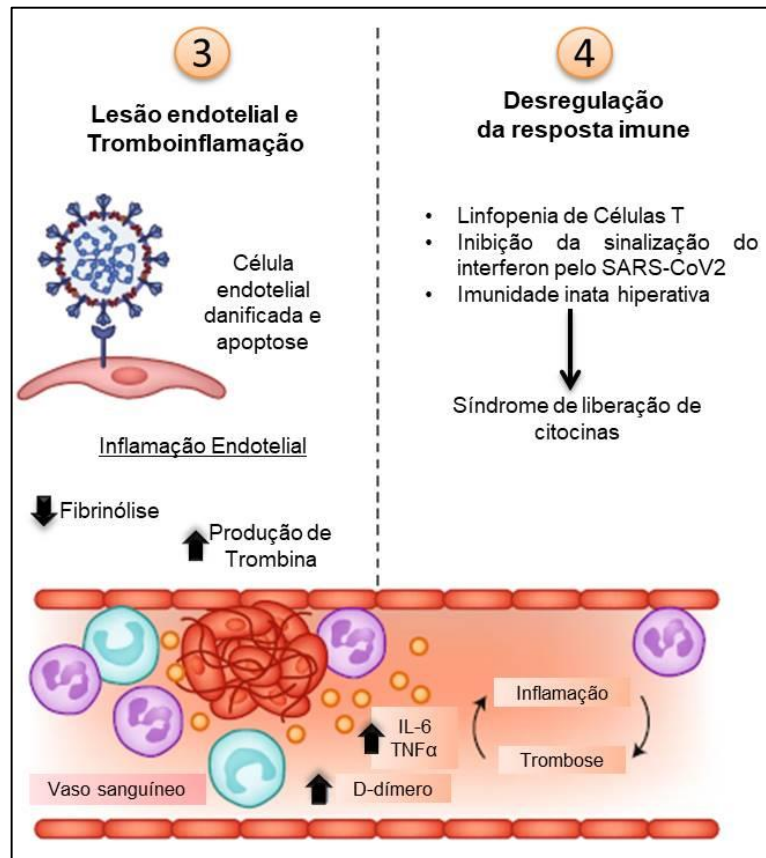
Finalizado o processo de endocitose viral a partir da interação do novo coronavírus com a ECA-2, uma menor expressão dessa enzima na superfície da célula hospedeira é responsável pela ausência de contrarregulação adequada do SRAA. Em consequência, ocorre o aumento dos níveis de *angiotensina II*, a qual interação com o

seu *receptor tipo1*, promovendo: proliferação celular e remodelamento tecidual; inflamação e estresse oxidativo; vasoconstrição periférica e alteração da permeabilidade vascular.²¹

2.3 LESÃO ENDOTELIAL E DESREGULAÇÃO DA IMUNIDADE

A expressão da ECA-2 no endotélio pode explicar o mecanismo de injúria e inflamação do revestimento interno de vênulas e arteríolas, mediante a ação do SARS-CoV-2. Nesse contexto, evidencia-se uma produção excessiva de trombina e inibição da fibrinólise, além da ativação do sistema complemento, resultando, pois, num processo inflamatório caracterizado por deposição de microtrombos e disfunção do leito microvascular (*figura 03*).²¹

Figura 03 - Mecanismo de Lesão endotelial e desregulação do sistema imune



Fonte:

Adaptado de Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.

Por outro lado, a desregulação da resposta imune – por linfodepleção de células T, rápida replicação viral e antagonismo da sinalização do interferon além da hiperativação da imunidade inata – promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias (*figura 03*).²¹

3. COAGULOPATIA

A coagulopatia é um dos mais significantes fatores prognósticos nos pacientes com COVID-19 e está associada ao aumento da mortalidade e do número de admissões em unidade de terapia intensiva (UTI).⁹

3.1 MARCADORES DA COAGULAÇÃO

O padrão de coagulopatia mais comum em indivíduos hospitalizados com COVID-19 é caracterizado pelo aumento dos níveis de D-dímero e fibrinogênio, além do discreto prolongamento do tempo de protrombina (TP) e de tromboplastina (TPP).^{9,26} É necessária a monitoração desses parâmetros, especificamente o primeiro, pois a piora dos mesmos, indica progressão de gravidade da doença. A presença de D-dímero elevado na admissão hospitalar e/ou o aumento de 3 a 4 vezes em relação ao nível basal, ao longo do internamento, estão associados à maior mortalidade e são indicadores prováveis de ativação do sistema de coagulação, tempestade de citocinas e iminente falência de órgãos.²⁶

3.2 TEMPESTADE DE CITOCINAS

A resposta imunológica é regulada por proteínas conhecidas como citocinas. Quando esta resposta é excessiva, denomina-se “tempestade de citocinas”, uma reação

de rápida progressão e alta mortalidade, sendo uma das responsáveis pela SDRA e falência múltipla de órgãos no subgrupo dos casos mais graves da COVID-19.²⁷

A produção excessiva de citocinas, por células infectadas pelo vírus, tem função importante na patogênese, pois recrutará uma grande quantidade de células inflamatórias, que serão as responsáveis pelo dano tecidual e pela ativação da cascata de coagulação, causando manifestações trombóticas.²⁷⁻²⁹

3.3 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) – atualmente definida como uma síndrome adquirida, caracterizada pela ativação difusa do sistema de coagulação, e consequente deposição de fibrina na microvasculatura³⁰ – está fortemente relacionada à mortalidade entre os pacientes com quadro clínico severo da COVID-19, sendo evidenciada a presença desse estado de hipercoagulabilidade na maioria dos que não sobrevivem. Em contrapartida, uma parcela ínfima dos sobreviventes desenvolve a CIVD.^{28,32}

3.4 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A COVID-19, por si, já representa um maior risco de tromboembolismo venoso (TEV) nos indivíduos hospitalizados, especialmente naqueles com estado crítico de saúde, imobilizados e com algum fator de risco adicional para um estado inflamatório e hipóxia.¹⁰ A patogênese do evento trombótico é influenciada, principalmente, por três fatores: a imobilização durante os cuidados intensivos,¹⁰ a presença de uma condição inflamatória aguda que potencializa o estado de hipercoagulabilidade,³³ e o dano/ativação das células endoteliais devido à ligação do vírus ao receptor da ECA-2.³³

As complicações trombóticas, especialmente a embolia pulmonar, são comuns nos ocupantes de leitos da UTI para COVID-19, evidenciadas em até 47% destes pacientes a depender da duração do seguimento hospitalar.⁹ Muitos dos eventos trombóticos ocorrem a despeito da administração profilática ou terapêutica de anticoagulantes,³³⁻³⁶ o que ressalta a importância de uma avaliação precoce do risco de TEV. Segundo o Escore Preditivo de Pádua³⁷, os pacientes com COVID-19 com idade \geq 70 anos, alto risco de sangramento e maior probabilidade de serem admitidos em UTI, requerendo ventilação mecânica, são os que possuem maior risco de manifestações trombóticas.^{37,38}

4. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Além das complicações trombóticas mencionadas anteriormente, várias manifestações cardiovasculares (*quadro 01*) são consideradas como complicações diretas ou indiretas da infecção pelo SARS-CoV-2, incluindo, entre outras, a lesão miocárdica, a síndrome coronariana aguda (SCA), as cardiomiopatias, o cor pulmonale agudo, as arritmias cardíacas e o choque cardiogênico.^{1,21,39}

Quadro 01 | Principais complicações cardiovasculares da COVID-19.

- Isquemia / infarto do miocárdio;
- Miocardite;
- Arritmias: fibrilação atrial de início recente e Flutter, taquicardia e bradicardia sinusais, prolongamento do intervalo QT (geralmente induzido por medicamentos), Torsades de Pointes, atividade elétrica sem pulso e morte súbita;
- Cardiomiopatia: biventricular ou insuficiência ventricular isolada direita / esquerda
- Choque cardiogênico.

Fonte: Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.

Na lesão miocárdica associada à COVID-19, a elevação dos biomarcadores – acima do percentil 99 do limite superior de referência – é evidenciada em menos de um

terço das pessoas hospitalizadas, com uma maior ocorrência (cerca de 50%) entre aquelas com doença cardiovascular preexistente. Quanto maiores a frequência e a magnitude das elevações da troponina, maior a gravidade da doença e pior o desfecho.^{21,40,41}

Em pacientes críticos, há relatos de cardiomiopatias tanto biventriculares (em até 33% dos enfermos)^{21,42,43} quanto de insuficiência ventricular direita isolada, com ou sem embolia pulmonar confirmada.^{44,45}

A prevalência de arritmias cardíacas é muito maior naqueles que ocupam um leito de UTI (44%) quando comparados aos outros indivíduos hospitalizados (17%) por COVID-19.¹² As arritmias atriais (fibrilação atrial e Flutter) acometem quase oito vezes mais àqueles que necessitam de ventilação mecânica.⁴⁶ Na admissão hospitalar, 6% dos pacientes apresentam prolongamento do intervalo QT (>500ms), que pode ser um componente de uma taquicardia ventricular polimórfica sustentada (TVPS), conhecida como *Torsades de Pointes*.⁴⁷ Em ambiente extra-hospitalar, os estudos relataram um aumento de quase 60% nas taxas de paradas cardíacas desde o início da pandemia, muitas vezes devido à relutância das pessoas em procurar assistência médica por receio de infectar-se com o SARS-CoV-2.⁴⁸

5. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

Uma das principais complicações da infecção por SARS-CoV-2 é a SDRA, que surge, em média, oito dias após os primeiros sintomas.¹² A patogênese do desconforto respiratório envolve a ativação do sistema de coagulação, pela denominada tempestade de citocinas, resultando na geração de eventos trombóticos e consequente prejuízo à hematose (trocas gasosas pulmonares).^{9,11-14,28} Ao analisar os pacientes com essa síndrome, as concentrações plasmáticas do fator tecidual e do inibidor do ativador do

plasminogênio-1 (IAP-1) são significativamente maiores nos pacientes com COVID-19 quando comparados ao que não possuem a doença.⁹ A coagulopatia pulmonar, portanto, envolve, por um lado, a produção localizada de trombina mediada pelo fator tecidual e, por outro lado, a diminuição da fibrinólise broncoalveolar, mediada pelo IAP-1.⁹ Esse estado de hipercoagulabilidade é corroborado por meio de autópsias que demonstram pequenos trombos fibrinosos em arteríolas pulmonares tanto em áreas danificadas quanto preservadas do parênquima pulmonar.²⁸

6. COMPLICAÇÕES RENAIIS

Uma proporção substancial de pacientes com COVID-19 grave pode apresentar complicações renais (*quadro 02*). A lesão renal aguda (LRA), frequente neste grupo de enfermos,^{47,49-52} está associada à maior mortalidade, principalmente, nos portadores de doença renal em estágio terminal e nos receptores de transplante renal.⁵³⁻⁵⁷

Quadro 02 | Principais complicações renais da COVID-19.

- Lesão renal aguda;
- Distúrbios eletrolíticos: hipercalcemia, hipo ou hipernatremia, entre outros;
- Proteinúria;
- Hematúria;
- Acidose metabólica;
- Coagulação de circuitos extracorpóreos usados em terapia de substituição renal.

Fonte: Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.

Achados histopatológicos sugerem alguns mecanismos pelos quais o SARS-CoV-2 lesiona os rins. A capacidade de infectar diretamente as células renais acarreta lesão tubular aguda com conseqüente agregação eritrocitária e obstrução dos capilares peritubulares e glomerulares. A disfunção da microvasculatura, por sua vez, é secundária ao dano endotelial dos capilares glomerulares.⁵⁸⁻⁶¹

A LRA acomete cerca de um terço dos pacientes após 7 a 14 dias, em média, da admissão hospitalar.^{51,54,62-64} No entanto, um terço das pessoas recebe o diagnóstico de LRA nas primeiras 24 horas após serem admitidos. A necessidade de diálise é duas vezes maior entre aqueles assistidos em leitos de UTI (31%)⁵⁰ quando comparados a todos os hospitalizados por COVID-19 (14%).⁵¹

Entre os infectados pelo SARS-CoV-2, a hematúria foi relatada em quase metade dos pacientes⁵¹ enquanto a proteinúria em 87% dos gravemente enfermos.⁵⁰ Os distúrbios eletrolíticos mais comuns (hipercalcemia e acidose metabólica) estão associados à alta taxa de renovação celular observada na infecção pelo novo coronavírus, ainda que não possua LRA.

7. COMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS

Embora aqueles com distúrbios endocrinológicos pré-existentes, como os portadores de diabetes mellitus e obesidade, possam estar predispostos a apresentações mais graves de COVID-19,⁶⁵ também é observada uma variedade de manifestações endocrinológicas (*quadro 03*) em pacientes sem doença prévia.

Quadro 03 | Principais complicações endócrinas da COVID-19.

- Hiperglicemia;
- Cetoacidose, incluindo em pacientes diabéticos sem diagnóstico prévio e pacientes sem diabetes;
- Cetose euglicêmica;
- Doença grave em pacientes com diabetes e/ou obesidade pré-existente.

Fonte: Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.

7.1 DIABETES MELLITUS E COVID-19

Estudos observacionais, em diferentes países, demonstram a associação da gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 e do óbito com um quadro de diabetes

subjacente,^{62,66,67} a qual é relatada em 24% dos hospitalizados e em 32-36% dos admitidos na UTI.^{50,65} Além disso, outras anormalidades do metabolismo da glicose são descritas nas pessoas internadas por COVID-19, incluindo hiperglicemia, cetose euglicêmica e cetoacidose diabética clássica.

Há vários fatores possíveis para o curso mais grave da referida infecção viral em diabéticos. Fatores relacionados ao SARS-CoV-2 incluem níveis substancialmente elevados de citocinas, que pode induzir as células β -pancreáticas à apoptose.⁶⁸ Ademais, a expressão de ECA2 no pâncreas endócrino⁶⁹⁻⁷¹ sugere a possibilidade de ligação direta do novo coronavírus às células β , contribuindo para a deficiência de insulina e hiperglicemia.

Por outro lado, também há fatores não específicos para COVID-19 – em pacientes com diabetes e infecções – como uma resposta imune alterada⁷²⁻⁷⁴ e um aumento nos hormônios contrarreguladores que promovem: produção hepática de glicose, diminuição da secreção de insulina, cetogênese e resistência à insulina.^{75,76}

Vale ressaltar que as principais complicações extrapulmonares da infecção pelo novo coronavírus também fazem parte do contexto das complicações diabéticas, tais como a redução da função renal, os estados pró-trombóticos / coagulopáticos, a disfunção cardíaca e a lesão de hepatócitos.⁷⁷

7.2 OBESIDADE E COVID-19

A obesidade é outro fator de risco para sintomatologia mais severa da COVID-19 (presente em 46% dos gravemente enfermos),^{50,78} ainda mais quando associada à diabetes. A redução do volume e/ou complacência pulmonar e a maior resistência das vias aéreas estão inclusas entre os efeitos negativos da obesidade sobre a função pulmonar.^{79,80}

O aumento da adiposidade, também, está associado a alterações em múltiplas citocinas, quimiocinas e adipocinas. As citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6, IL-8, leptina e adiponectina), por sua vez, tem o potencial de exacerbar a já exuberante resposta inflamatória observada nesta doença viral.⁷⁹⁻⁸¹

8. COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS

A detecção do SARS-CoV-2 é 70% maior quando os sintomas gastrointestinais, relatados no **quadro 04**, estão presentes.⁸² Essas manifestações clínicas, cuja incidência varia de 12% a 61%, estão relacionadas a uma duração mais longa da doença, porém sem associação com uma maior mortalidade.^{64,83-85} Os sintomas mais prevalentes incluem a anorexia (21-34,8%), a diarreia (9-33,7%), a náusea e/ou vômito (7-26,4%), e a dor abdominal (3%).^{84,85} Apesar de haver fatores de risco – como a ventilação mecânica prolongada, a trombocitopenia, a coagulopatia e a anticoagulação sistêmica – nos indivíduos gravemente enfermos, são raros os casos de isquemia mesentérica e de sangramento gastrointestinal.⁸²

Quadro 04 | Principais complicações gastrointestinais da COVID-19.

- Anorexia;
- Náusea e / ou vômito;
- Diarreia;
- Dor abdominal;
- Casos raros de isquemia mesentérica e sangramento gastrointestinal.

Fonte: Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.

A ação direta do novo coronavírus sobre o epitélio gastrointestinal – um dos mecanismos fisiopatológicos – pode ser explicada não só pela visualização da proteína do nucleocapsídeo viral em células epiteliais gástricas, duodenais, retais e em enterócitos glandulares, mas também pela presença da ECA-2 nesse último grupo celular.⁸⁶⁻⁸⁹ A eliminação de vírions infecciosos na matéria fecal, ainda após a resolução

dos sintomas, necessita de avaliação adicional por representar um potencial meio de transmissão.⁸⁷

O segundo mecanismo fisiopatológico é a lesão microvascular do intestino delgado, explicada pela inflamação endotelial difusa nos vasos submucosos enterais e pela isquemia mesentérica. A alteração da flora intestinal pelo SARS-CoV-2 é outro fator que pode contribuir para o aparecimento dos sintomas gastrointestinais e para a gravidade da doença.⁹⁰

9. COMPLICAÇÕES HEPATOBILIARES

Anormalidades na função hepática são correlacionadas à gravidade da COVID-19.⁸⁴ Um padrão de lesão hepatocelular pode ser observado em 14-53% dos hospitalizados por esta doença.^{43,62-64,91} A elevação típica das aminotransferases não supera em cinco vezes o limite superior do valor de referência, sendo rara a hepatite aguda grave.^{92,93} Por sua vez, quando a bilirrubina encontra-se elevada na admissão hospitalar, maior o risco de progressão da doença a estágios mais críticos.^{94,95}

A fisiopatologia do dano hepático depende, por um lado, da ação direta do SARS-CoV-2 sobre os ductos biliares ao ligar-se à ECA-2 nos colangiócitos.⁹³ Por outro lado, o intenso estado inflamatório associado à hipóxia – decorrente da tempestade de citocinas e dos desarranjos metabólicos respectivamente – são outros mecanismos potenciais que lesionam o parênquima hepático.⁹⁶ Outras alterações histopatológicas no fígado incluem esteatose hepática, fibrose portal, infiltrados linfocíticos e proliferação ductal, colestase lobular e necrose hepática aguda, juntamente com trombose venosa central.³⁶

10. COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E OFTALMOLÓGICAS

Há evidências crescentes de múltiplas complicações neurológicas e oftalmológicas relacionadas à COVID-19 (*quadro 05*).^{97,98} Uma série de sintomas neurológicos leves e inespecíficos acometem cerca de um terço dos indivíduos hospitalizados:^{15,17,99} cefaleia (8-42%), tonturas (12%), mialgia e/ou fadiga (11-44%), anorexia (40%), anosmia (5%) e ageusia (5%).^{12,13,14} As referidas manifestações clínicas também são observadas, com diferente epidemiologia, em nível ambulatorial.^{62,100,101}

Quadro 05 | Principais complicações neurológicas e oftalmológicas da COVID-19.

Apresentações neurológicas leves:

- Dor de cabeça e tontura;
- Anosmia, ageusia e anorexia;
- Mialgias e fadiga.

Apresentações neurológicas severas:

- Acidente vascular cerebral (principalmente isquêmicos);
- Encefalopatia necrotizante hemorrágica aguda;
- Encefalomielite disseminada aguda;
- Meningite / encefalite;
- Síndrome de Guillain-Barré;
- Outras formas de fraqueza muscular;
- Ataxias.

Apresentações oftalmológicas:

- Conjuntivite, congestão conjuntival isolada e alterações retinianas.

Fontes: Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020 Jul; 26(7):1017-1032. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *Journal of NeuroVirology*. 2020 Apr; 26(2): 143-148.

Embora em menor prevalência, os gravemente enfermos pelo SARS-CoV-2 podem apresentar uma diversidade de quadros neurológicos críticos. O acidente vascular cerebral (AVC) agudo, que acomete cerca de 6% desses pacientes,^{102,103} é usualmente isquêmico devido ao estado de hipercoagulabilidade; o hemorrágico, no entanto, é pouco comum¹⁷. São observadas, também outras condições severas: confusão mental ou comprometimento da consciência (8-9%),^{15,99,104} polineuropatia

desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré),^{15,105,106} meningoencefalite,^{15,107} síndrome da encefalopatia reversível posterior hemorrágica¹⁰⁸ e encefalopatia necrosante aguda, incluindo tronco encefálico e gânglios da base.^{15,109,110} Manifestações oculares, como congestão conjuntival isolada, conjuntivite e alterações retinianas também foram relatadas em pacientes com COVID-19.^{62,111-113}

A ampla variedade clínica neurológica associada a esta infecção viral, decorre das habilidades neuroinvasiva e neurotrópica já conhecidas em outros coronavírus.^{97,98} O acesso do SARS-CoV-2 ao sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer por meio da mucosa nasal, lâmina cribrosa e bulbo olfatório ou via transporte axonal retrógrado. Entre todos os componentes da árvore respiratória, as células epiteliais nasais são as que possuem a maior expressão de ECA-2,^{114,115} o que pode ser responsável pelas alterações do paladar e/ou do olfato, relatadas na maioria dos pacientes ambulatoriais com COVID-19.^{100,101,116} As outras manifestações neurológicas refletem, ao menos, a ativação da cascata pró-inflamatória e pró-trombótica devido à denominada “tempestade de citocinas”,^{29,117} afetando a vasculatura cerebral e a barreira hematoencefálica, especialmente no contexto tóxico-metabólico resultante da disfunção de múltiplos órgãos, frequentemente observada em doenças críticas associadas à COVID-19.

11. COMPLICAÇÕES PSIQUIÁTRICAS

Devido à limitação de dados, a análise das manifestações psiquiátricas em paciente com COVID-19 deve ser cautelosa. As informações disponíveis, hoje, sugerem que, no estágio agudo da doença, a confusão mental/delirium e a agitação acometem cerca de 65% dos pacientes em UTI.²² Em longo prazo, baseando-se nos dados obtidos após os surtos de outros coronavírus, a prevalência de depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático e fadiga pode ser elevada; até o momento, porém, os

resultados das pesquisas sobre esses diagnósticos em associação com COVID-19 são preliminares ou não ainda publicados.

Embora o comprometimento neurocognitivo seja comum nos enfermos críticos em leitos de UTI, são raros os casos de infectados pelo SARS-CoV-2 que desenvolvem sintomas psiquiátricos explicitamente relacionados à lesão cerebral hipóxica ou encefalítica.¹¹⁸ Em contrapartida, a etiologia multifatorial desses sintomas inclui, provavelmente, os seguintes componentes: o efeito direto do vírus no parênquima cerebral, o dano cerebrovascular relacionado ao estado de hipercoagulabilidade, o grau de comprometimento fisiológico, o nível de resposta imunológica, as intervenções médicas realizadas, o isolamento social, o impacto psicológico de uma nova doença grave e potencialmente fatal, as preocupações sobre o risco de infectar outras pessoas e o estigma da doença.

A resposta imune nos casos severos de COVID-19, caracterizada por um estado hiperinflamatório, pode explicar parte da morbidade psiquiátrica, pois já é bem descrita a ligação entre inflamação e depressão.¹¹⁹ A SDRA, por sua vez, está relacionada a comprometimentos de memória, atenção, concentração ou velocidade de processamento mental na fase pós-doença.¹²⁰ O risco de desenvolver algum transtorno psiquiátrico, cuja incidência é maior nas doenças que requerem internamento hospitalar, pode ser potencializado pelos efeitos do isolamento social.¹²¹ A fadiga persistente, apresentada por alguns, dificulta o retorno do indivíduo às suas atividades laborais em curto prazo, o que implica em grande impacto social, prejudicando a recuperação físico-mental.²²

Em resumo, a pandemia pode afetar a saúde mental de várias maneiras. Contudo, as limitadas informações, obtidas até então, sugerem que a maioria das pessoas não sofre de um distúrbio psiquiátrico após a infecção por coronavírus. Além da confusão

mental/delirium na fase aguda, não há dados suficientes que caracterizem outras complicações neuropsiquiátricas nesse período e na fase pós-doença.²²

12. COINFECCÕES

A análise dos pacientes com COVID-19 revela que apenas 7% dos hospitalizados e 14% dos que ocupam um leito de UTI apresentam alguma coinfeção bacteriana, cujo principal agente etiológico é o *Mycoplasma pneumoniae*, seguido por *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Klebsiella pneumoniae* respectivamente.²³ A identificação de bactérias gram-negativas, como as três últimas relacionadas anteriormente, é compatível com o perfil microbiológico das pneumonias associadas aos cuidados da saúde, ainda mais, em ambientes de cuidados intensivos e ventilação mecânica invasiva.¹²² São raros os relatos de *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA) e de *Streptococcus pneumoniae* ou *Streptococcus pyogenes*. Vale ressaltar, portanto, que não há evidências científicas que apoiem o uso rotineiro de antibioticoterapia empírica ao manejar a infecção pelo SARS-CoV-2.²³

Estima-se que 3% das pessoas hospitalizadas por COVID-19, também, estejam coinfectadas por outro vírus respiratório, essencialmente, o vírus sincicial respiratório (VSR) e o vírus *influenza A*. Os dados disponíveis, até então, demonstram o efeito direto da sazonalidade loco-regional¹²³ sobre a incidência destas infecções virais concomitantes, porém não permitem concluir se a presença delas está correlacionada a um pior prognóstico quando comparadas ao SARS-CoV-2 como único patógeno.²³

Outros tipos de coinfeções, como a tuberculose e a aspergilose, são possíveis, principalmente, em pacientes imunocomprometidos, os quais possuem um risco maior de desenvolver formas mais agressivas dessas doenças.^{24,124-127}

13. PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS

A presença de doença prolongada é bem descrita em adultos – principalmente idosos – hospitalizados por COVID-19 grave.^{62,128} Este fato, contudo, não é exclusivo desse grupo de pessoas. A infecção por SARS-CoV-2 pode resultar em persistência de sintomas leves por até 2 a 3 semanas, desde o diagnóstico laboratorial positivo, em 35% dos pacientes ambulatoriais sintomáticos, inclusive, em quase 20% dos adultos jovens (de 18 a 34 anos) sem comorbidades pré-existentes.²⁵

Por outro lado, a idade avançada e a presença de várias condições médicas crônicas, não só estão associadas à gravidade clínica em indivíduos admitidos no hospital,^{63,129} mas também à duração das manifestações clínicas da COVID-19 em nível ambulatorial.²⁵ Neste contexto, uma melhor compreensão da convalescença e do intervalo de tempo dos sintomas pode ajudar a direcionar o cuidado em todo o espectro clínico da doença pelo novo coronavírus, além de fomentar intervenções para reduzir a transmissão e possibilitar a adaptação das políticas públicas de saúde.

14. CONCLUSÃO

Cada vez mais, as evidências científicas confirmam o caráter sistêmico e a ampla variabilidade clínica da COVID-19, uma doença potencialmente grave e de elevada disseminação entre os seres humanos. Embora os mecanismos fisiopatológicos não estejam totalmente esclarecidos, os dados disponíveis, até o momento, sugerem que as principais complicações dessa infecção viral – associadas à maior mortalidade entre os pacientes hospitalizados – são consequências da intensa resposta inflamatória e do estado de hipercoagulabilidade desencadeados pelo SARS-CoV-2.

Devido à gravidade e à heterogeneidade da referida doença, é imperativo a necessidade de atualização constante das equipes multidisciplinares de saúde a fim de proporcionar um manejo adequado, em tempo oportuno, das apresentações clínicas mais graves da COVID-19, potencializando os escassos recursos materiais e humanos em época de pandemia.

15. REFERÊNCIAS

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020 Mar 21; (141): 1648-1655.
2. Ganatra S HS, Hammond SP, Nohria A. The novel coronavirus disease (COVID-19) threat for patients with cardiovascular disease and cancer. *JACC CardioOncology*, 2020 Mar.
3. OPAS. Folha informativa COVID-19 – Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. Atualizada em 01/10/2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>> Acesso em 02/10/2020.
4. JHU. Coronavirus Resource Center. 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>> Acesso em 29/09/2020.
5. Brasil MS. Portal COVID-19. 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br>> Acesso em 02/10/2020.
6. Brasil MS. SUS analítico. 2020. Atualizado em 01/10/2020. Disponível em: <https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html> Acesso em 02/10/2020.
7. Zhengn YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020 Mar 5.
8. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Filho AE A, Santos KAQ et al. O coração e a COVID-19: o que o cardiologista precisa saber. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020.
9. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 May; 18(5):1023-1026.
10. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Aug; 18(8):1859-1865.
11. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* (2020) 24:389
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17; 323(11): 1061-1069.

13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 497-506.
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 507-513.
15. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *Journal of NeuroVirology*. 2020 Apr; 26(2): 143-148.
16. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020 Oct; 267(10): 2777-2789.
17. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Critical Care*. 2020 Jul 13; 24(1): 421.
18. Lv W, Wu M, Ren Y, Zeng N, Deng P, et al. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *The Journal of Urology*. 2020 Jul 17; DOI: 10.1097/JU.0000000000001289.
19. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2020 Jun 18; 24(1): 356.
20. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney International Reports*. 2020 Jun 25; 5(8): 1149-1160.
21. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020 Jul; 26(7):1017-1032.
22. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020 Jul; 7(7): 611–627.
23. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Infection*. 2020 Aug; 81(2): 266-275.

24. WHO. Q&A: Tuberculosis and COVID-19. 2020 May 11. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/tuberculosis-and-the-covid-19-pandemic>>. Acesso em 02/10/2020.
25. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Jul 31; 69(30): 993-998.
26. American Society of Hematology. COVID-19 and Coagulopathy: frequently Asked Questions. 2020, Sept 24. Disponível em: <<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>> Acesso em: 06/10/2020.
27. Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment. *The Journal of Infection*. 2020 April. 80(6). DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
28. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, Silva LFF, Oliveira EP, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jun; 18(6): 1517-1519.
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229): 1033-1034.
30. Orsini M, Nascimento JSF, Nunes NSM, Nascimento JKF, Azizi , Cardoso CE. Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. *Revista De Saúde*, 11(1), 87-90.
31. Pintão MC, Franco R. Coagulação intravascular disseminada. *Universidade de São Paulo*. 2001; 34: 282-91. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p282-291>.
32. Wong RSM, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003; 326(7403):1358-1362.
33. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4; 135 (23): 2033–2040.
34. Santoliquido A, Porfidia A, Nesci A, De Matteis G, Marrone G, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jul 6; DOI: 10.1111/jth.14992.
35. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P, et al. Anticoagulation, Mortality, Bleeding and Pathology Among Patients Hospitalized with COVID-

- 19: A Single Health System Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Aug 24; S0735-1097(20)36408-1.
36. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine*. 2020 Sep 1; 173(5): 350-361.
37. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal Thrombosis Haemostasis* 2010; 8: 2450–57
38. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020 May; 7(5): e362-e363. Doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
39. Driggin E, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
40. Shi S, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
41. Guo T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
42. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 846–848.
43. Arentz M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 1612–1614.
44. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure. *JACC Case Rep*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.008>.
45. Creel-Bulos C, et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382, e70.
46. Goyal P, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 2372–2374.

47. Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 2052–2059.
48. Baldi E, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *New England Journal of Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010418>.
49. Petrilli CM, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1966.
50. Cummings MJ, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1763–1770.
51. Hirsch JS, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
52. Argenziano MG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020; 369: m1996.
53. Naicker S, et al. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney International*. 2020; 97: 824–828.
54. Cheng Y, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 97: 829–838.
55. Pereira MR, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *American Journal of Transplantation*. 2020. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>.
56. Valeri AM, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040470>.
57. Akalin E, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>.
58. Su H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020 Jul 01. 98(1):219-227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.

59. Pan XW, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Medicine*. 2020 Jun. 46 (6): 1114–1116.
60. Puelles VG, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 6; 383:590-592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
61. Varga A, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395: 1417–1418.
62. Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 1708–1720.
63. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020; 395: 1054–1062.
64. Wu C, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020 Mar 13; 180(7): 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
65. Chow N, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Apr 3; 69 (13): 382–386.
66. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 1775–1777.
67. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 1239–1242.
68. Eizirik DL, Darville MI. Beta-cell apoptosis and defense mechanisms: lessons from type 1 diabetes. *Diabetes* (2001); 50:S64–S69.
69. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47: 193–199.
70. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letter*. 2002; 532: 107–110.

71. Baron M, et al. A single-cell transcriptomic map of the human and mouse pancreas reveals inter- and intra-cell population structure. *Cell System*. 2016; 3: 346–360. e344.
72. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2018; 18, 67.
73. Carey IM, et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care*. 2018; 41: 513–521.
74. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341: 1906–1912.
75. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Critical Care Clinics*. 2001; 17: 107–124.
76. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 1999; 15: 412–426.
77. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8: e21.
78. Simonnet A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020. <https://doi.org/10.1002/oby.2283>.
79. McClean KM, Kee F, Young IS, Elborn JS. Obesity and the lung: 1. *Epidemiology – Thorax*. 2008; 63: 649–654.
80. Hibbert K, Rice M, Malhotra A. Obesity and ARDS – *Chest*. 2012; 142: 785–90.
81. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003. 144: 3765–3773.
82. Nobel YR, et al. Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States. *Gastroenterology*. 2020. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017>.
83. Pan L, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115: 766–773.

84. Mao R, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 5: 667-678.
85. Redd WD, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology*. 2020. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045>.
86. Wölfel R, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581: 465-469.
87. Xiao F, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831–1833.e3.
88. Zhang H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut Journal*. 2020; 69: 1010-1018.
89. Lamers MM, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>.
90. Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 5: 644-645.
91. Bhatraju PK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 2012-2022.
92. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115: 941–942.
93. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2020; 5: 428-430.
94. Feng Y, et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020; 201: 1380-1388.
95. Liang W, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>.
96. Li H, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. 2020; 395: 1517-1520.

97. Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J. K., Meessen-Pinard, M. & Talbot, P. J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 194, 145–158 (2014).
98. Li, Y.C., Bai, W.Z. & Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* (2020).
99. Mao, L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77, 683–690 (2020).
100. Lechien JR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives Oto-Rhino-Laryngology.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
101. Spinato G, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal American Medical Association.* 2020; 323: 2089-2090.
102. Oxley TJ, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *The New England Journal of Medicine.* 2020; 382: e60.
103. Yaghi S, et al. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke.*2020. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
104. Pilotto A, et al. Steroid-responsive encephalitis in Covid-19 disease. *Annals of Neurology.* 2020; 88(2): 423-427.
105. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology.* 2020; 19: 383-384.
106. Toscano G, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine.* 2020; 382: 2574-2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
107. Helms J, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *The New England Journal of Medicine.* 2020; 382: 2268-2270.
108. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *American Journal of Neuroradiology.* 2020 Jul; 41 (7): 1173-1176. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6595>
109. Moriguchi T, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *The International Journal of Infectious Diseases.* 2020; 94:55-58.

110. Poyiadji N, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020 Aug; 296(2): E119-E120. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
111. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort RJr. Retinal findings in patients with COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395:1610.
112. Wu P, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*. 2020; 138: 575-578.
113. Cheema M, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Canadian Journal of Ophthalmology*. 2020; 55(4):125-129. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003>
114. Sungnak W, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*. 2020; 26: 681-687.
115. Ziegler CGK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020 May 28; 181(5): 1016–1035.e19.
116. Vaira LA, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. *Head and Neck*. 2020; 42: 1252-1258.
117. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews Immunology*. 2020 May 21; 20:389-391.
118. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 497-498.
119. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016; 17: 497-511.
120. Hopkins RO, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; 160: 50-56.
121. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 2020; 395: 912-920.
122. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(Suppl 1): S81–S87.

123. Shu YL, Fang LQ, de Vlas SJ, Gao Y, Richardus JH, Cao WC. Dual seasonal patterns for influenza, China. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16(4):725–726.
124. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. High Prevalence of Putative Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill COVID-19 Patients. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr 15: 7p. <https://ssrn.com/abstract=3575581>
125. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, Lampros A, Marcelin AG, Thellier M. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerging Infectious Diseases*. 2020 Apr 28; 26(7). Doi: 10.3201/eid2607.201603.
126. Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. *Mycoses*. Apr 27 2020. Doi: 10.1111/myc.13096.
127. Van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, Van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020 May 12. Doi: 10.1164/rccm.202004-1038LE.
128. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323:1574-81.
129. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020 Mar 26; 368: m1198.