LESIONES MACROSCÓPICAS Y MICROSCÓPICAS DE PACIENTES AFECTADOS POR COVID-19

Juliana Evangelista Bezerril^{1*}, João Paulo Machado², Samara Albino Silva³, Yury Tatiana Granja-Salcedo⁴

¹Profesora Asistente III del Curso de Medicina Veterinaria del Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES).

²Profesor del Curso de Medicina Veterinaria del Centro Universitário de Viçosa (UNIVIÇOSA).

³Estudiante del Curso de Medicina Veterinaria del Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES).

⁴Post doc de la Faculdade Ciências Agrárias e Veterinárias de la Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV-UNESP).

* Autor correspondiente: Juliana Evangelista Bezerril - Quadra 107, lote 22/24 casa 20. Águas Claras - DF julianaevb2@gmail.com

DOI: 10.4025/rcvsp.v7i1.55500

RESUMEN

Después del primer informe de un brote de síndrome respiratorio agudo en China en diciembre de 2019, un nuevo coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo: coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue identificado. A pesar del alto número de casos y muertes, hay información limitada disponible sobre la patogénesis y las lesiones causadas por el nuevo coronavirus. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos macroscópicos y microscópicos de la enfermedad, dado que la progresión de la enfermedad está estrechamente relacionada con la acción viral y la respuesta celular y tisular en las lesiones causadas por la misma. Se concluye que COVID-19 es una enfermedad que puede afectar a todos los tipos de tejidos corporales. Las lesiones afectan principalmente al parénquima pulmonar siendo normalmente observada macroscópicamente como áreas de consolidación e histológicamente como neumonía intersticial linfocitoplasmocitaria y con infiltración de neutrófilos, ya las lesiones observadas fuera del pulmón se deben principalmente a la acción inflamatoria de los linfocitos e histiocitos y a la intensa producción de citocinas con acción sistémica.

Palabras clave: hallazgos necroscópicos, histopatología, neumonía.

INTRODUCCIÓN

Después del primer informe de un brote de síndrome respiratorio agudo en China en diciembre de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo: coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Rockx et al, 2020). A pesar del alto número de casos y muertes, hay información limitada disponible sobre la patogénesis y las lesiones causadas por el nuevo coronavirus.

Li et al. (2020) informan que COVID-19 es una enfermedad multisistémica, que afecta a pacientes con varias enfermedades concomitantes, como enfermedades del sistema nervioso, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, enfermedades del sistema respiratorio, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades del sistema urinario, enfermedades del sistema reproductivo y enfermedades del sistema endocrino.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre los aspectos macroscópicos y microscópicos de la enfermedad, dado que la progresión de la enfermedad está estrechamente relacionada con la acción viral y la respuesta celular y tisular en las lesiones causadas por la misma.

DESARROLLO

Ya que la pandemia es reciente y actual, se están realizando estudios en el curso de esta. En la forma más grave de la enfermedad, existe la activación de una respuesta inflamatoria sistémica intensa, que activa varias citocinas, un proceso conocido como Síndrome de Activación de Macrófagos (MAS, del inglés “macrophage activation syndrome”) y también como linfocitosis hemofagocítica secundaria (Hanley et al, 2020). La hemofagocitosis y la coagulopatía de consumo agudo son características clave de la MAS, que conducen a una coagulación intravascular diseminada, características que también se observan en algunos pacientes con COVID-19. McGonagle et al. (2020).

Una infiltración pulmonar intensa de macrófagos que causa daño alveolar difuso fue descrita en la neumonía por síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), con resultados similares en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Hay distinciones entre el SARS y el SARS-CoV-2, tales como: El aumento de las citocinas que a menudo se asocia con el aumento de ferritina y que da como resultado la activación celular local, ocurre en ambos, pero el aumento en el SARS es marcadamente más pronunciado Nicholls et al. (2003).

Todos los mecanismos celulares y de sus productos se expresan en daño tisular. En un examen de autopsia pulmonar usando inmunohistoquímica de 7 pacientes que murieron de SARS-CoV-2, el patrón encontrado fue daño alveolar difuso e infiltración perivascular por células T. También se observaron características vasculares diferentes, que consisten en lesiones endoteliales graves asociadas a la presencia intracelular del virus y ruptura de membranas celulares. El análisis histológico reveló trombosis y microangiopatía generalizada, siendo los micro trombos capilares 9 veces más prevalentes en COVID-19 que en la gripe H1N1. Ackermann et al. (2020).

Con respecto a las lesiones encontradas en personas con SARS-CoV-2, hay informes de exámenes histológicos de pulmón que apuntan a daño alveolar difuso y bilateral, edema y formación de membrana hialina y depósito de células sinusales en la luz alveolar, indicativo de síndrome respiratorio agudo severo. Chen et al. (2020).

Un estudio chino publicado en el *Lancet Respiratory Medicine* investigó las características patológicas de un paciente que murió de infección grave con coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). En un paciente de 50 años que

murió debido a COVID-19, cuyos datos de microscopía no fueron informados, se observó daño alveolar microscópicamente difuso con la presencia de exudado, el infiltrado era predominantemente linfohistiocítico con la presencia de células gigantes multinucleadas, la presencia de neumocitos grandes y atípicos sin inclusión viral. En el hígado, se observó esteatosis microvesicular con inflamación leve, un hallazgo que no se pudo confirmar si se produjo debido al virus o por causas iatrogénicas. Xu et al (2020).

Un informe reciente describe el caso de dos pacientes que fueron a sala de cirugía debido a adenocarcinoma pulmonar y luego se supo que estaban infectados en el momento del procedimiento quirúrgico. Así, a estos pacientes se les analizaron las muestras de tejido recolectadas y fue posible observar lesiones inespecíficas como edema, hiperplasia pulmonar y células gigantes multinucleadas. Vale la pena mencionar que estos pacientes eran asintomáticos para COVID-19 y que, por lo tanto, las lesiones encontradas deben reflejar esta condición. (Tian et al. (2020).

Un estudio realizado en los Estados Unidos y publicado en julio de 2020 en la revista *The Lancet* seleccionó 14 cadáveres positivos para SARS CoV-2, recolectó material de tejido para su procesamiento y análisis en microscopía óptica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica. Los siete pacientes examinados por autopsia tenían pulmones edematosos, uno tenía hemorragia intraparenquimatosa y consolidación pulmonar en otro paciente. El volumen de líquido pleural fue muy variable (de 0 ml a 450 ml por espacio pleural). Dos pacientes tenían evidencia de embolia pulmonar central. Se observó esplenomegalia en dos pacientes, mientras que se observó atrofia esplénica en un paciente. Se observaron hemorragias subaracnoideas dispersas punteadas en el cerebro de uno de los pacientes. Hallazgos ordinarios adicionales mostraron alteraciones, incluidos diversos grados de enfermedad cardíaca y aterosclerótica, cambios hipertensivos en la superficie renal y congestión hepática en la mayoría de los pacientes. El examen pulmonar histopatológico reveló daño alveolar difuso en el 86 por ciento de los casos, lo que se evidenció por la presencia de fibrina intraalveolar, membranas hialinas y pérdida de tejido conectivo en las paredes del tabique alveolar. 11 de los 12 pacientes que tenían daño alveolar difuso tenían infiltrado alveolar agudo. Bradley et al. (2020).

Un estudio realizado en los Países Bajos infectó experimentalmente monos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) para comparar la patogénesis del SARS CoV-2 con coronavirus previamente emergentes: coronavirus SARS-CoV y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) –CoV. El trabajo formó dos grupos de monos, uno con adultos jóvenes (de 4 a 5 años) y otro con adultos mayores (de 15 a 20 años) y procedió a inocular por vía intranasal e intratraqueal una cepa de SARS-CoV-2. No se observaron signos clínicos en ninguno de los animales, excepto por una secreción nasal serosa en uno de los animales 14 días después de la inoculación. Todos los animales produjeron anticuerpos. Mediante PCR en tiempo real, fue posible detectar mayores cargas virales en animales de edad avanzada que en animales jóvenes. Cuatro de los animales fueron sacrificados 4 días después de la infección, en la necropsia, en dos de ellos fue posible observar una consolidación pulmonar. Estas consolidaciones pulmonares estaban bien circunscritas, de color vino rojizo y menos fluctuantes de lo normal. No hubo otros cambios notables en los otros órganos y tejidos evaluados. En la evaluación histopatológica de las regiones de consoli-

dación, fue posible detectar la luz de bronquiolos y alvéolos llenos de una cantidad variable de edema rico en proteínas, fibrina y células febriles celulares, macrófagos alveolares y pocos neutrófilos y linfocitos. Las paredes de los alvéolos y bronquiolos mostraron necrosis extensa. Se observaron membranas hialinas en pocos alvéolos lesionados. En áreas con lesiones más avanzadas, las paredes de los alvéolos eran moderadamente más gruesas y cubiertas por células epiteliales cuboidales (hiperplasia de neumocitos tipo II) y las luces alveolares estaban vacías. Las paredes alveolar y bronquiolar estaban engrosadas por edema, células mononucleares y neutrófilos. Había agregados de linfocitos alrededor de pequeños vasos pulmonares. Números moderados de linfocitos y macrófagos estaban presentes en la lámina propia y submucosa de las paredes bronquiales y se detectaron algunos neutrófilos en el epitelio bronquial. Se observó regeneración epitelial en algunos bronquiolos, visibles como una capa irregular de células epiteliales escamosas a cuboideas con núcleos hipercromáticos. Ocasionalmente, las células gigantes multinucleadas libres (sincitios) en la luminaria de bronquiolos y alvéolos y, según la tinción positiva de pan-queratina y la tinción negativa de CD68, se originan a partir de células epiteliales. Rockx et al, (2020).

Un estudio llevado a cabo en los Estados Unidos con monos *Cynomolgus* y también publicado en la Science, infectó experimentalmente a 9 monos rhesus con diferentes concentraciones de unidades formadoras de placa por inoculación intranasal e intratraqueal. Se realizaron pruebas moleculares y serológicas en todos los animales y 4 de ellos se sometieron a autopsia en diferentes momentos, dos animales dos días después del desafío y dos animales cuatro días después del desafío. En los animales sometidos a necropsia el segundo día, fue posible observar regiones multifocales de neumonía y evidencia de neumonía viral, como la expansión del tabique alveolar con infiltrado de células mononucleares, consolidación, edema e infiltrado polimorfonuclear intenso, compuesto predominantemente de neutrófilos. El epitelio bronquiolar terminal era necrótico y descamado con bloques de células epiteliales y macrófagos alveolares reactivos difusos dispersos en espacios alveolares. La formación de membranas hialinas fue encontrada ocasionalmente en los septos alveolares. Se detectaron bloques de células infectadas por virus mediante inmunohistoquímica e hibridación in situ en varias regiones del parénquima pulmonar. En animales sometidos a necropsia cuatro días después de la infección, se observó una disminución en el grado de inflamación y neumonía viral, aunque el virus continuó detectándose en el parénquima pulmonar y las células inflamatorias. Los datos encontrados en el estudio sugieren que el SARS-CoV-2 induce áreas multifocales de inflamación aguda y neumonía viral que involucran neumocitos, células de epitelio capilar y otros tipos de células. Chandrashekar et al. (2020).

El sistema respiratorio es el más frecuentemente afectado por COVID-19. En los pulmones, Inciardi et al. (2020) informan que hay consolidación pulmonar, derrames pleurales sin evidencia de infecciones bacterianas secundarias, daño alveolar difuso. Xiaohong et al. (2020) agregan que hay exudación fibrosa alveolar intensa, degeneración, neumonía difusa, fibrosis y hemorragia focal.

Hanley et al. (2020) enfatizan en las características patológicas y el enfoque de autopsia en casos sospechosos de COVID-19 para ayudar a los forenses. Según Osborn

et al. (2020) los aspectos macroscópicos de COVID-19 tienen más probabilidades de encontrarse en el tórax y pueden incluir pleuresía, pericarditis, consolidación y edema pulmonar. El peso del pulmón estará significativamente aumentado. Y también se puede notar una infección secundaria, que puede superponerse con una infección viral que puede conducir a la inflamación purulenta más típica de infección bacteriana. Sin embargo, lesiones en varios otros órganos vienen siendo informadas desde el comienzo de la pandemia por COVID-19. La infección con SARS-CoV 2, además de afectación respiratoria, puede causar lesiones en la piel (RECALCATI et al., 2020), cerebro (POYIADJI et al., 2020), corazón (BONOW et al., 2020; INCIARD et al., 2020) hígado (XU et al., 2020) riñones (SU et al, 2020), del tracto gastrointestinal (CARVALHO et al., 2020; PAN et al., 2020) y ojo (CHEN et al., 2020).

En la piel, Recalcati (2020) afirma que las manifestaciones son similares a la afectación de la piel que ocurre durante otras infecciones virales. En una carta editorial, este autor informa la prevalencia del 20,4% de los pacientes que presentan una manifestación cutánea relacionada con COVID-19. El desarrollo se notó tanto al comienzo del cuadro clínico como más tarde, cuando los pacientes ya estaban hospitalizados. Las manifestaciones cutáneas fueron erupción eritematosa, urticaria generalizada y vesículas de varicela. La región anatómica del tronco es la región más frecuentemente involucrada. La picazón es poco frecuente y las lesiones sanan en pocos días.

En el cerebro, Poyiadji et al. (2020) observaron lesiones hemorrágicas bilaterales en las regiones del tálamo, los lóbulos temporales mediales y debajo de la ínsula. Por lo tanto, las lesiones forman una imagen de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda. Dichos autores sugieren que estas lesiones pueden estar asociadas con la tormenta de citoquinas intracraneales, como ocurre en otras infecciones virales, sin necesidad de invasión viral en el cerebro para que ocurran las lesiones cerebrales. Aún, no hay muchos estudios que expliquen el grado de replicación del SARS-CoV-2 en las células del sistema nervioso central, pero Baig et al. (2020) informan que puede ocurrir afectación cerebral predominantemente aislada y, cuando esto pasa, el edema cerebral que se forma puede conducir a la muerte mucho antes de que ocurra la desregulación homeostática sistémica.

La afectación cardíaca, de acuerdo con Inciard et al. (2020) puede ocurrir sin insuficiencia respiratoria y en un paciente sin antecedentes de enfermedad cardíaca. Ellos pudieron visualizar mediante ecocardiografía transtorácica y también mediante resonancia que el corazón mantiene dimensiones normales, pero hay un aumento en el grosor de la pared de los ventrículos. También encontraron edema biventricular marcado y derrame pericárdico y estos hallazgos se asociaron con miocarditis. Ng et al (2014) informan que puede haber derrame pericárdico, sin embargo, sin signos de taponamiento cardíaco.

En el hígado, Inciard et al. (2020) informaron esteatosis hepática y Jothimani et al. (2020) afirman que la afectación hepática en COVID-19 puede tener un origen multifactorial, ya sea debido al efecto citopático directo del virus, reacción inmune no controlada, sepsis, ya que las infecciones respiratorias secundarias son comunes, o debido a una lesión inducida por los medicamentos utilizados en el tratamiento de apoyo. Estos mismos autores sugieren que la tormenta de citoquinas tiene un efecto mucho más importante en comparación con la lesión directa del virus a los hepatocitos. Y cuando hay afectación hepática, la enfermedad suele ser mortal. En un estudio de Tian et al (2020), las lesiones

hepáticas variaron significativamente entre los pacientes. Estos autores observaron dilatación sinusoidal leve, degeneración glucogénica, esteatosis macrovesicular focal e infiltración de linfocitos pequeños en los tractos porta, nódulos regenerativos y bandas fibrosas gruesas, necrosis periportal y / o centrilobular. La gran variación encontrada en este estudio puede ser una consecuencia de una enfermedad hepática preexistente en pacientes o incluso el grado de afectación hepática, que puede variar entre los individuos.

En los riñones, las lesiones producidas por COVID-19, según Li et al. (2020), conducen a una disminución del tamaño, inflamación y edema del parénquima renal y la condición caracteriza la insuficiencia renal aguda. Los niveles de urea y creatinina con frecuencia aumentan, pero también puede haber un aumento en otros parámetros renales de laboratorio, como ácido úrico, creatina quinasa y lactato deshidrogenasa. Además, la proteinuria y la hematuria sugieren la presencia de disfunción renal severa tanto en pacientes con síntomas respiratorios severos como sin síntomas respiratorios. Según Naicker et al (2020), la patogénesis de la lesión renal aún no está clara, pero las lesiones pueden ser consecuencia de la tormenta de citoquinas, sepsis o también por lesión celular directa debido a la presencia de virus en los riñones. Su et al (2020) identificaron, mediante inmunohistoquímica, el virus dentro de las células tubulares renales, lo que deja en claro que el riñón también es un objetivo para la replicación del virus.

En el trabajo realizado por Ng et al (2014), durante un examen necroscópico, se encontraron cambios notables: derrame pleural masivo que alcanzó 5 L, derrame pericárdico sustancial (150 ml), además del derrame abdominal; pulmones consolidados y edematosos, además de congestión vascular generalizada en todo el cuerpo. Tales hallazgos dejan en claro los efectos sistémicos de COVID-19.

CONCLUSIÓN

Se concluye que COVID-19 es una enfermedad que puede afectar a todos los tipos de tejidos corporales. Las lesiones afectan principalmente al parénquima pulmonar y normalmente se ven macroscópicamente como áreas de consolidación e histológicamente como neumonía intersticial linfocitoplasmocitaria y con infiltración de neutrófilos y las lesiones observadas fuera del pulmón se deben principalmente a la acción inflamatoria de los linfocitos e histiocitos y a la intensa producción de citocinas con acción sistémica.

REFERENCIAS

ACKERMANN M, VERLEDEN SE, KUEHNEL M, HAVERICH A, WELTE T, LAENGER F, VANSTAPEL, A.; WERLEIN, C.; STARK, H.; TZANKOV, A.; LI, W.W.; LI, V.W.; MENTZER, S.J.; JONIGK, D.; Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. **New England Journal of Medicine** [Internet]. 2020. . Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMOA2015432>

BAIG, A.M.; KHALEEQ, A.; ALI, U.; SYEDA, H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS Chemical Neuroscience**, In Press, 2020. <doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122>

BARRY ROCKX, THIJS KUIKEN, SANDER HERFST, THEO BESTEBROER, MART M. LAMERS, BAS B. OUDE MUNNINK, DENNIS DE MEULDER, GEERT VAN

AMERONGEN, JUDITH VAN DEN BRAND, NISREEN M. A. OKBA, DEBBY SCHIPPER, PETER VAN RUN, LONNEKE LEIJTEN, REINA SIKKEMA, ERNST VERSCHOOR, BABS VERSTREPEN, WILLY BOGERS, JAN LANGERMANS, CHRISTIAN DROSTEN, MARTJE FENTENER VAN VLISSINGEN, RON FOUCHIER, RIK DE SWART, MARION KOOPMANS AND BART L. HAAGMANS . Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model , **Science** v.368, p. 1012–1015, 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>

BENJAMIN T BRADLEY, HEATHER MAIOLI, ROBERT JOHNSTON, IRFAN CHAUDHRY, SUSAN L FINK, HAODONG XU, BEHZAD NAJAFIAN, GAIL DEUTSCH, J MATTHEW LACY, TIMOTHY WILLIAMS, NICOLE YARID, DESIREE A MARSHALL Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. **Lancet**. p 1 -13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)

CARVALHO, S.R.; AIRES, M.T.; JUNQUEIRA, J.C.F.; VALLADARES, M.A.; SOUZA, M.T.; FERNANDES, C.R. Doença inflamatória intestinal e COVID-19: Revisão. **Residência pediátrica**, v.10, p. 1-5, 2020. <doi:10.25060/residpediatr >.

CHANDRASHEKAR A, LIU J, MARTINOT AJ, MCMAHAN K, MERCADONB, PETER L., SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. **Science** [Internet]. 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abc4776>

NANSHAN CHEN, MIN ZHOU, XUANDONG, JIEMINGQU, FENGYUN GONG, YANG HAN, YANG QIU,

JINGLI WANG, YING LIU, YUAN WEI, JIA'ANXIA, TING YU, XINXIN ZHANG, LI ZHANG Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet** v.13, p.395: 507 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

HANLEY, B.; LUCAS, S.B.; YOUNG, E.; SWIFT, B.; OSBORN, M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. **Journal of Clinical Pathology**, v. 73, p. 239–242, 2020. <doi:10.1136/jclinpath-2020-206522>

INCIARDI, R.M.; LUPI, L.; ZACCONE, G.; ITALIA, L.; RAFFO, M.; TOMASONI, D.; CANI, D.S.; CERINI, M.; FARINA, D.; GAVAZZI, E.; MAROLDI, R.; ADAMO, M.; AMMIRATI, E.; SINAGRA, G.; LOMBARDI, C.M.; METRA, M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v.5, n.7, p.819-824. <doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096>

JOHN M NICHOLLS, LEO L M POON, KAM C LEE, WAI F NG, SIK T LAI, CHUNG Y LEUNG, CHUNG M CHU, PAK K HUI, KONG L MAK, WILINA LIM, KIN W YAN, KWOK H CHAN, NGAI C TSANG, YI GUAN, KWOK Y YUEN, J S MALIK PEIRIS Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. **Lancet** v. 361, p. 1773–1778. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

JOTHIMANI, D.; VENUGOPAL, R.; ABEDIN, M.F.; KALIAMOORTHY, I.; RELA, M. COVID-19 and Liver, **Journal of Hepatology, In Press**, 2020, <doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006>.

- CHEN, L.; DENG, C.; CHEN, X.; ZHANG, X.; CHEN, BO.; YU, H.; QIN, Y.; XIAO, K.; ZHANG, H.; SUN, X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. **MedRxiv**, In Press, 2020 <doi:10.1101/2020.03.12.20034678.th>
- MCGONAGLE, DENNIS, O'DONNELL, JAMES S, SHARIF, KASSEM, EMERY, PAUL, BRIDGEWOOD, CHARLES Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. **Lancet Rheumatology** v-2: p. 437–445, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- NAICKER, S.; YANG, C.W.; HWANG, S.J.; LIU, B.C.; CHEN, J.H.; JHA, V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. **Kidney International**. Article in Press, 2020. <doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001 >
- NG, D.L.; HOSANI, F.A.L.; KEATING, M.K.; GERBER, S.I.; JONES, T.L.; METCALFE, M.G.; TONG, S.; TAO, Y.; ALAMI, N.N.; HAYNES, L.M.; MUTEI, M.; ABDEL-WARETH, L.; UYEKI, T.M.; SWERDLOW, D.L.; BARAKAT, M.; ZAKI, S.R. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of a Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates. **Immunopathology and infectious diseases**, v.186, n.3, p.652-658, 2016. <doi:10.1016/j.aj-path.2015.10.024>
- OSBORN, M.; LUCAS, S.; STEWART, R.; SWIFT, B.; YOUNG, E. **Autopsy practice relating to possible cases of COVID-19 (2019-nCov, novel coronavirus from China 2019/2020)**, London: The Royal College of Pathologists, 2020. Disponível em: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/d5e28baf-5789-4b0f-acecfe370eee6223/fe8fa85a-f004-4a0c-81ee4b2b9cd12cbf/Briefing-on-COVID-19-autopsy-Feb-2020.pdf>. Acesso em 21 de julho de 2020.
- PAN, L.; MU, M.; YANG, P.; SUN, Y.; WANG, R.; YAN, J.; LI, P.; HU, B.; WANG, J.; HU, C.; YU, Y.; JIN, Y.; NIU, X.; PING, R.; DU, Y.; LI, T.; XU, G.; HU, Q.; TU, L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross sectional, multicenter study. **American journal of gastroenterology**, v.115, p.766–773, 2020. <doi:10.14309/ajg.0000000000000620>
- POYIADJI, N.; SHAHIN, G.; NOUJAIM, D.; STONE, M.; PATEL, S.; GRIFFITH, B. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. **Radiology**, v.296, p.119-120, 2020. <doi:10.1148/radiol.2020201187>
- RECALCATI SS. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. **Journal of the European academy of dermatology and venereology**, v.34, p.210–240, 2020. < DOI: 10.1111/jdv.16389>
- SU, H.; YANG, M.; WAN, C.; YI, L.X.; TANG, F.; ZHU, H.Y.; YI, F.; YANG, H.C.; FOGO, A.B.; NIE, X.; ZHANG, C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney International**, v.98, p.219–227, 2020. < doi:10.1016/j.kint.2020.04.003>
- TIAN, S.; XIONG, Y.; LIU, H.; NIU, L.; GUO, J.; LIAO, M.; XIAO, S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. **Modern Pathology**, v.33, p.1007–1014, 2020. <doi: 10.1038/s41379-020-0536-x >

XIAOHONG, Y.; TINGYUAN, L.; ZHICHENG, H.; YIFANG, P.; HUAWEN, L.; SHICANG, Y.; HUAMING, M.; LIHUA, W.; HUARONG, Z.; WENJUAN, F.; TAO, L.; FENG, L.; CONG, C.; HUALIANG, X.; HAITAO, G.; SHUANG, L.; DONGFANG, X.; YU, S.; QINGRUI, L.; XIA, H.; YONG, C.; XIZHAO, L.; WEI, T.; PENGFEI, P.; XUEQUAN, H.; YANQING, D.; XIUWU, B. Estudo histopatológico de três casos de nova pneumonia por coronavírus (COVID-19) com múltiplos locais de punção. **Chinese Journal of Pathology**, v.49, p.03-15, 2020. <doi: 10.3760 / cma.j.cn112151-20200312-00193>

ZHE XU, LEI SHI, YIJIN WANG, JIYUAN ZHANG, LEI HUANG, CHAO ZHANG, SHUHONG LIU, PENG ZHAO, HONGXIA LIU, LI ZHU, YANHONG TAI, CHANGQING BAI, TINGTING GAO, JINWEN SONG, PENG XIA, JINGHUI DONG, JINGMIN ZHAO, FU-SHENG WANG Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respiratory Medicine** v. 8, p. 420–422 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)