

LESÕES MACROSCÓPICAS E MICROSCÓPICAS DE PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19.

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

¹Professora Assistente III do Curso de Medicina Veterinária o Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES).

²Professor do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Viçosa (UNIVÍÇOSA).

³Discente do Curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES).

⁴Pós-doutoranda da Faculdade Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCAV-UNESP).

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

DOI: 10.4025/rcvsp.v7i1.55500

RESUMO

Após o primeiro relato de um surto de síndrome respiratória aguda na China em dezembro de 2019, um novo coronavírus, síndrome severa aguda respiratória - coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi identificado. Apesar do elevado número de casos e mortes, limitadas informações estão disponíveis a respeito da patogênese e lesões causadas pelo novo coronavírus. O presente trabalho tem por objetivo, realizar uma revisão bibliográfica concernente aos aspectos macroscópicos e microscópicos da doença, haja vista que a progressão da doença está intimamente relacionada com ação viral e resposta celular e tecidual nas injúrias por ela causadas. Conclui-se que a COVID-19 é uma doença que pode acometer todos os tipos de tecidos do corpo. As lesões acometem principalmente o parênquima pulmonar sendo normalmente observada macroscopicamente como áreas de consolidação e histologicamente como pneumonia intersticial linfocitoplasmocitária e com infiltração de neutrófilos e as lesões observadas fora do pulmão são decorrentes principalmente da ação inflamatória de linfócitos e histiócitos e da intensa produção de citocinas com ação sistêmica.

Palavras-chave: Achados necroscópicos, histopatologia, pneumonia.

INTRODUÇÃO

Após o primeiro relato de um surto de síndrome respiratória aguda na China em dezembro de 2019, um novo coronavírus, síndrome severa aguda respiratória - coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi identificado Rockx et al (2020). Apesar do elevado número de casos e mortes, limitadas informações estão disponíveis a respeito da patogênese e lesões causadas pelo novo coronavírus.

Li et al. (2020) relatam que a COVID-19 é uma doença multissistêmica, acometendo pacientes com diversas doenças concomitantes, tais como doenças do sistema nervoso, doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, doenças do sistema respiratório, doenças do sistema digestivo, doenças do sistema urinário, doenças do sistema reprodutivo e doenças do sistema endócrino.

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica concernente aos aspectos macroscópicos e microscópicos da doença, haja vista que a progressão da doença está

intimamente relacionada com ação viral e resposta celular e tecidual nas injúrias por ela causadas.

DESENVOLVIMENTO

Sendo a pandemia recente e atual, os estudos estão sendo realizados no seu decorrer. Na forma mais severa da doença, ocorre a ativação de intensa resposta inflamatória sistêmica, ativando diversas citocinas, processo conhecido como Síndrome de Ativação Macrofágica (MAS, do inglês “*macrophage activation syndrome*”) e também como linfocitose hemofagocítica secundária Hanley et al (2020). Hemofagocitose e coagulopatia de consumo aguda são características chave da MAS, que levam a coagulação intravascular disseminada, características observada também em alguns pacientes com COVID-19 McGonagle et al, (2020).

Infiltração pulmonar intensa de macrófagos que ocasiona danos alveolares difusos, foi relatada na pneumonia por Síndrome severa aguda respiratória (SARS), com resultados semelhantes em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2. Há distinções entre a SARS e a SARS-CoV-2, tais quais: O aumento de citocinas que é frequentemente associado ao aumento de ferritina e que resulta na ativação local celular, ocorre em ambas, porém o aumento na SARS é marcadamente mais acentuado Nicholls et al. (2003).

Todos os mecanismos celulares e de seus produtos são expressos em danos teciduais. Em um exame de autópsia pulmonar utilizando imunohistoquímica de 7 pacientes que vieram a óbito por SARS-CoV-2, o padrão encontrado foi dano alveolar difuso e infiltração perivascular por células T. Ainda foram observadas características vasculares distintas, consistindo em injúria endotelial severa associada a presença do vírus intracelular e membranas celulares rompidas. A análise histológica demonstrou trombose e microangiopatia disseminada, sendo que microtrombos capilares foram 9 vezes mais prevalentes em COVID-19 do que em influenza H1N1 Ackermann et al. (2020).

No que se refere as lesões encontradas em pessoas portadoras de SARS-CoV-2 há relatos de exames histológicos de pulmão que apontam danos alveolares difusos e bilaterais, edema e formação de membrana hialina e deposição de células sinciais no lúmen do alvéolo indicativos de Síndrome respiratória aguda grave Chen et al. (2020)

Um estudo Chines publicado na Lancet Respiratory Medicine investigou as características patológicas de um paciente que morreu de infecção grave com coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Num paciente de 50 anos que foi a óbito em virtude da COVID-19, cujos dados de microscopia não foram relatados, observou-se microscopicamente danos alveolares difusos com presença de exudato, o infiltrado foi predominantemente linfocitário com presença de células gigantes multinucleadas, presença de pneumócitos grandes e atípicos sem inclusão viral. Em fígado, foi observado esteatose microvesicular com inflamação leve, achado o qual não foi possível confirmar se ocorreu devido ao vírus ou por causas iatrogênicas Xu et al. (2020).

Um relato recente descreve o caso de dois pacientes que foram para mesa de cirurgia em virtude de adenocarcinoma pulmonar e posteriormente soube-se que estavam infectados no momento da cirurgia. Assim, esses pacientes tiveram as amostras teciduais coletadas analisadas e foi possível observar lesões inespecíficas como edema, hiperplasia pulmonar e células gigantes multinucleadas. Vale ressaltar que esses pacientes eram assintomáticos para COVID-19 e que por isso, as lesões encontradas devem refletir essa condição Tian et al.(2020).

Um estudo realizado nos Estados Unidos e publicado em julho de 2020 na revista *The Lancet* selecionou 14 cadáveres sabidamente positivos para SARS CoV-2, foi coletado material tecidual para processamento e análise em microscopia de luz, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica. Os sete pacientes examinados por autópsia apresentaram pulmões edematosos, um apresentava hemorragia intraparenquimatosa e consolidação pulmonar em outro paciente. O volume de líquido pleural foi altamente variável (de 0 mL a 450 mL por espaço pleural). Dois pacientes apresentaram evidência de embolia pulmonar central. Esplenomegalia foi observada em dois pacientes, enquanto atrofia esplênica foi observada em um paciente. Hemorragias subaracnóideas pontilhadas dispersas foram observadas no cérebro de um dos pacientes. Achados grosseiros adicionais mostraram alterações, incluindo graus variados de doença cardíaca e aterosclerótica, alterações hipertensivas da superfície renal e congestão hepática na maioria dos pacientes. O exame histopatológico pulmonar revelou dano alveolar difuso em 86 por cento dos casos que foi evidenciado pela presença de fibrina intra-alveolar, membranas hialinas e perda de tecido conectivo nas paredes dos septos alveolares. 11 dos 12 pacientes que apresentaram dano alveolar difuso apresentaram infiltrado alveolar agudo Bradley et al. (2020).

Um trabalho realizado na Holanda infectou experimentalmente macacos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) para comparar a patogênese da SARS CoV-2 com coronavírus previamente emergentes: SARS-CoV e Síndrome respiratória do Oriente Média (MERS)-CoV. O trabalho formou dois grupos de macacos, um com jovens adultos (4 a 5 anos) e um com adultos idosos (15 a 20 anos) e procedeu a inoculação por vias intranasal e intratraqueal de uma linhagem, de SARS-CoV-2. Não foram observados sinais clínicos em nenhum dos animais, exceto um descarga nasal serosa em um dos animais 14 dias após a inoculação. Todos os animais produziram anticorpos. Por PCR em tempo real foi possível detectar maiores cargas virais nos animais idosos que nos jovens. Quatro dos animais foram eutanasiados no dia 4 pós infecção, a necropsia, em dois deles foi possível observar consolidação pulmonar. Essas consolidações pulmonares eram bem circunscritas, de coloração avermelhada-vinhosas e menos flutuantes que as normais. Não houve outras alterações dignas de nota nos demais órgãos e tecidos avaliados. Na avaliação histopatológicas das regiões de consolidação foi possível detectar lúmen de bronquíolos e alvéolos preenchidos com quantidade variável de edema rico em proteína, fibrina e febris celulares, macrófagos alveolares e poucos neutrófilos e linfócitos. As paredes de alvéolos e bronquíolos apresentavam extensa necrose. Membranas hialinas foram observadas em pouco alvéolos lesionados. Em áreas com lesões mais avançadas, as paredes dos alvéolos eram moderadamente mais espessas e revestidas por células epiteliais cuboidais (hiperplasia de pneumócitos do tipo II) e os lumens alveolares apresentavam-se vazios. As paredes alveolares e bronquiolares estavam espessadas pelo edema, células mononucleares e neutrófilos. Havia agregados de linfócitos ao redor de pequenos vasos pulmonares. Números moderados de linfócitos e macrófagos estavam presentes na lâmina própria e submucosa das paredes brônquicas e alguns neutrófilos foram detectados no epitélio brônquico. A regeneração do epitélio foi observada em alguns bronquíolos, visível como uma camada irregular de células epiteliais escamosas a altas cuboidais com núcleos hipercromáticos. Ocasionalmente, células gigantes multinucleadas (sincícios) livres na luminária de bronquíolos e alvéolos e, com base na coloração positiva de pan-queratina e coloração negativa de CD68, originam-se de células epiteliais Rockx et al. (2020).

Um estudo realizado nos Estados Unidos com macacos *Cynomolgus* e também publicado na *Science*, infectou experimentalmente 9 macacos-rhesus com diferentes concentrações de unidades formadoras de placas por inoculação intranasal e intratraqueal. Testes moleculares e sorológicos foram realizados em todos os animais e 4 deles foram necropsiados em tempos diferentes, dois animais dois dias após o desafio e dois animais quatro dias após o desafio. Nos animais necropsiados no segundo dia, foi possível observar regiões

multifocais de pneumonia e evidências de pneumonia viral tais quais, expansão dos septos alveolares com infiltrado de célula mononucleares, consolidação, edema e intenso infiltrado de polimorfonucleares, composto predominantemente por neutrófilos. O epitélio bronquiolar terminal apresentava-se necrótico e descamado com blocos de células epiteliais e Macrófagos alveolares difusamente reativos dispersos em espaços alveolares. Formações de membranas hialinas foram ocasionalmente encontradas em septos alveolares. Blocos de células infectadas viralmente foram detectadas por imuno-histoquímica e hibridização in situ em diversas áreas do parênquima pulmonar. Nos animais necropsiados quatro dias após a infecção, observou-se diminuição da extensão da inflamação e da pneumonia viral, embora o vírus tenha seguido sendo detectado no parênquima pulmonar e em células inflamatórias. Os dados encontrados no trabalho, sugerem que o SARS-CoV-2 induz áreas multifocais de inflamação aguda e pneumonia viral envolvendo pneumócitos, células epitélio ciliadas e outros tipos celulares Chandrashekar et al. (2020).

O sistema respiratório é o mais frequentemente acometido na COVID-19. Nos pulmões, Inciardi et al. (2020) relatam que há consolidação pulmonar, efusões pleurais sem evidências de infecções bacterianas secundárias, danos alveolares difusos. E Xiaohong et al. (2020) acrescentam a intensa exsudação fibrinosa alveolar, degeneração, pneumonia difusa, fibrose e hemorragia focal.

Hanley et al. (2020) enfatizam que as características patológicas e abordagem da autópsia em casos suspeitos de COVID-19 para ajudar os técnicos legistas. E, de acordo com Osborn et al. (2020) os aspectos macroscópicos da COVID-19 são mais provavelmente encontrados no tórax e podem incluir pleurisia, pericardite, consolidação e edema pulmonar. O peso do pulmão estará significativamente aumentado. E pode também ser notada infecção secundária, a qual pode se sobrepor à infecção viral que pode levar a inflamação purulenta mais típica de infecção bacteriana. Entretanto, lesões em diversos outros órgãos vêm sendo relatadas desde o início da pandemia pela COVID-19. A infecção pelo SARS-CoV 2, além do envolvimento respiratório, pode causar lesões na pele (RECALCATI et al., 2020) cérebro (POYIADJI et al., 2020), coração (BONOW et al., 2020; INCIARDI et al., 2020) fígado (XU et al., 2020) rins (SU et al., 2020), trato gastrointestinal (CARVALHO et al., 2020; PAN et al., 2020) e olho (CHEN et al., 2020).

Na pele, Recalcati (2020) afirma que as manifestações são semelhantes ao envolvimento cutâneo que ocorre durante outras infecções virais. Em carta editorial este autor relata prevalências 20,4% dos pacientes apresentando manifestação cutânea relacionada à COVID-19. O desenvolvimento foi notado tanto no início do quadro clínico, quanto tardiamente, quando os pacientes já estavam internados. As manifestações cutâneas foram erupção cutânea eritematosa, urticária generalizada e vesículas do tipo catapora. A região anatômica do tronco é a região mais frequentemente envolvida. Prurido é pouco frequente e as lesões curam em poucos dias.

No cérebro, Poyiadji et al. (2020) observaram lesões hemorrágicas bilaterais nas regiões do tálamo, lobos temporais mediais e abaixo da ínsula. Portanto, as lesões compõem um quadro de encefalopatia hemorrágica necrotizante aguda. Tais autores sugerem que estas lesões podem estar associadas à tempestade intracranial de citocinas, como ocorre em outras infecções virais, não havendo necessidade da invasão viral no cérebro para que as lesões encefálicas ocorram. Ainda não existem muitos estudos que explicitando o grau de replicação do SARS-CoV-2 nas células do sistema nervoso central, mas Baig et al. (2020) relatam que pode ocorrer envolvimento predominantemente cerebral isolado e, quando isso ocorre, o edema cerebral que se forma pode levar à morte muito antes de ocorrer a desregulação homeostática sistêmica.

O envolvimento cardíaco, de acordo com Inciardi et al. (2020) pode ocorrer sem comprometimento respiratório e em paciente sem histórico prévio de cardiopatia. Eles

conseguiram visualizar por meio de ecocardiograma transtorácico e, também, por meio de ressonância que o coração mantém as dimensões normais, mas há aumento da espessura de parede dos ventrículos. Verificaram, ainda, edema biventricular acentuado e derrame pericárdico e tais achados estavam associados a miocardite. Ng et al (2014), relatam que pode haver efusão pericárdica, porém, sem sinais de tamponamento cardíaco.

No fígado, Inciardi et al. (2020) relataram esteatose hepática. E Jothamani et al. (2020) afirmam que o envolvimento hepático na COVID-19 pode ter origem multifatorial, sendo tanto por efeito citopático direto do vírus, reação imune descontrolada, sepse, uma vez que infecções secundárias respiratórias são comuns, ou por injúria induzida pelas drogas usadas no tratamento de suporte. Estes mesmos autores sugerem que a tempestade de citocinas tenha efeito muito mais importante quando comparado à injúria direta do vírus aos hepatócitos. E quando há o envolvimento hepático, geralmente a doença é fatal. Em estudo realizado por Tian et al (2020), as lesões hepáticas variaram significativamente entre os pacientes. Estes autores observaram dilatação sinusoidal em grau leve, degeneração glicogênica, esteatose macrovesicular focal e infiltração de linfócitos pequenos nos tratos portais, nódulos regenerativos e espessas bandas fibrosas, necroses periportal e, ou, centrolobular também foram observadas. A grande variação encontrada neste trabalho pode ser consequência de doença hepática pré-existente nos pacientes ou até mesmo do grau de acometimento hepático que pode ser variável entre indivíduos.

Nos rins, as lesões produzidas pela COVID-19, segundo Li et al. (2020), levam à diminuição do tamanho, inflamação e edema do parênquima renal e o quadro caracteriza insuficiência renal aguda. Os níveis de ureia e creatinina estão frequentemente aumentados, mas pode haver aumento também de outros parâmetros laboratoriais renais, tais como ácido úrico, creatina kinase e lactato desidrogenase. Além disso, proteinúria e hematúria sugerem a presença de disfunções renais severas tanto em pacientes com quadro respiratório grave ou sem quadro respiratório. De acordo com Naicker et al (2020) a patogênese da lesão renal ainda não está bem esclarecida, mas as lesões podem ser consequência da síndrome da tempestade de citocinas, sepse ou também por injúria celular direta devido à presença de vírus nos rins. Su et al (2020) identificaram, por meio de imuno-histoquímica o vírus dentro de células tubulares renais, o que deixa claro que o rim também é alvo para replicação do vírus.

Em trabalho realizado por Ng et al (2014), durante exame necroscópico, alterações notáveis foram encontradas: efusão pleural massiva que chegou a 5 L, efusão pericárdica substancial (150 mL), além de efusão abdominal; pulmões consolidados e edematosos, além de congestão vascular generalizada em todo o corpo. Tais achados deixam claros os efeitos sistêmicos da COVID-19.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a COVID-19 é uma doença que pode acometer todos os tipos de tecidos do corpo. As lesões acometem principalmente o parênquima pulmonar sendo normalmente observada macroscopicamente como áreas de consolidação e histologicamente como pneumonia intersticial linfohistioplasmocitária e com infiltração de neutrófilos e as lesões observadas fora do pulmão são decorrentes principalmente da ação inflamatória de linfócitos e histiócitos e da intensa produção de citocinas com ação sistêmica.

REFERÊNCIAS

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.; SY-EDA, 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, MERCADO NB, 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.ajpath.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, J.; 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 post-mortem 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.; LI-HUA, 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, JI-YUAN ZHANG, LEI HUANG, CHAO ZHANG, SHUHONG LIU, PENG ZHAO, HONGXIA LIU, LI ZHU, YANHONG TAI, CHANGQING BAI, TINGTING GAO, JINWEN SONG, PENG XIA, JING-HUI 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)