

Alterações cardiovasculares evidenciadas em autópsias de pacientes acometidos pela COVID-19: uma revisão integrativa

Cardiovascular changes evidenced in autopsies of patients affected by COVID-19: an integrative review

Cambios cardiovasculares evidenciados en autopsias de pacientes afectados por COVID-19: una revisión integradora

Recebido: 08/09/2022 | Revisado: 22/09/2022 | Aceitado: 24/09/2022 | Publicado: 01/10/2022

Josicléia Leôncio da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7620-186X>
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil
josicleia.jo@hotmail.com

Diogo Magalhães da Costa Galdino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8885-2296>
Centro Universitário UNIFACISA, Brasil
diogomcg123@gmail.com

Bruna Thays Santana de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-4397>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
brunathays.araujo@gmail.com

Elisabete Oliveira Colaço

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3189-5121>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
elisabeteocolaco@gmail.com

Jéssica Costa Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4726-9416>
Centro Universitário UNIFACISA, Brasil
jessica.leite@maisunifacisa.com.br

Resumo

Alterações cardiovasculares relacionadas à COVID-19 estão sendo cada vez mais relatadas, revelando a necessidade da realização de novas investigações. Nesse contexto, a autópsia é capaz de fornecer evidências elucidativas. Portanto, o objetivo desta pesquisa foi sintetizar os principais achados cardiovasculares de pacientes acometidos pela COVID-19, com base em autópsias. Metodologia: Realizou-se uma busca nas bases de dados CINAHAL, Embase, Google Scholar, IBECs, LILACS, MEDLINE, Science Direct, SciELO, Scopus, e Web of Science. Resultados: Foram incluídas 29 pesquisas, totalizando 496 autópsias de homens e mulheres (27-94 anos), principalmente, com histórico de hipertensão, obesidade e diabetes. As autópsias revelaram a existência de trombos em múltiplas regiões (pulmão, coração, rins, testículos); dilatação ventricular direita; abundância de megacariócitos; presença viral no coração; e miocardite. Considerações finais: A COVID-19 possui uma complexa interação com o sistema cardiovascular, mostrando-se capaz de interferir em sua homeostasia, sendo a trombose o principal evento fisiopatológico desta doença.

Palavras-chave: Autópsia; COVID-19; SARS-CoV-2; Sistema cardiovascular.

Abstract

Cardiovascular changes related to COVID-19 are being increasingly reported, revealing the need for further investigations. In this context, the autopsy is capable of providing illuminating evidence. Therefore, the objective of this research was to synthesize the main cardiovascular findings of patients affected by COVID-19, based on autopsies. Methodology: A search was carried out in the CINAHAL, Embase, Google Scholar, IBECs, LILACS, MEDLINE, Science Direct, SciELO, Scopus, and Web of Science databases. Results: 29 studies were included, totaling 496 autopsies of men and women (27-94 years), mainly with a history of hypertension, obesity and diabetes. Autopsies revealed thrombi in multiple regions (lung, heart, kidneys, testicles); right ventricular dilation; abundance of megakaryocytes; viral presence in the heart; and myocarditis. Final considerations: COVID-19 has a complex interaction with the cardiovascular system, proving capable of interfering with its homeostasis, with thrombosis being the main pathophysiological event of this disease.

Keywords: Autopsy; COVID-19; SARS-CoV-2; Cardiovascular system.

Resumen

Los cambios cardiovasculares relacionados con COVID-19 se informan cada vez más, lo que revela la necesidad de realizar más investigaciones. En este contexto, la autopsia es capaz de proporcionar evidencia esclarecedora. Por ello, el objetivo de esta investigación fue sintetizar los principales hallazgos cardiovasculares de pacientes afectados por COVID-19, a partir de autopsias. Metodología: Se realizó una búsqueda en las bases de datos CINAHAL, Embase, Google Scholar, IBECs, LILACS, MEDLINE, Science Direct, SciELO, Scopus y Web of Science. Resultados: Se incluyeron 29 estudios, totalizando 496 autopsias de hombres y mujeres (27-94 años), principalmente con antecedentes de hipertensión, obesidad y diabetes. Las autopsias revelaron la existencia de trombos en múltiples regiones (pulmón, corazón, riñones, testículos); dilatación del ventrículo derecho; abundancia de megacariocitos; presencia viral en el corazón; y miocarditis. Consideraciones finales: el COVID-19 tiene una interacción compleja con el sistema cardiovascular, mostrándose capaz de interferir en su homeostasis, siendo la trombosis el principal evento fisiopatológico de esta enfermedad.

Palabras clave: Autopsia; COVID-19; SARS-CoV-2; Sistema cardiovascular.

1. Introdução

Em dezembro de 2019 ocorreram os primeiros surtos de uma misteriosa pneumonia em Wuhan (China), que rapidamente disseminou-se pelo mundo, tornando-se uma Pandemia (Capotosto et al., 2020). Inicialmente, nomeou-se o agente causador desse surto como ‘Novo Coronavírus’, que posteriormente foi denominado ‘Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave’ (SARS-CoV-2), responsável pela Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) (Alwaqfi & Ibrahim, 2020). Doença esta, que pode apresentar-se de forma leve ou com graves complicações, especialmente nos idosos e em indivíduos com afecções pulmonares (Schub et al., 2020), cardiovasculares, metabólicas e imunossupressoras (Flaherty et al., 2020).

Apesar da principal apresentação clínica da COVID-19 estar relacionada ao sistema respiratório, complicações no sistema cardiovascular (SCV) são constantemente relatadas como, por exemplo, arritmias (Gawałko et al., 2020), disfunção endotelial e lesão cardíaca (Mottola et al., 2020). Geralmente, essas alterações surgem semanas após a infecção, o que pode estar relacionado a uma resposta hiperinflamatória, mas não diretamente a contaminação viral. Entretanto, ainda faltam estudos que possam elucidar a real interação da infecção pelo SARS-CoV-2 com o SCV (Lumpuy-Castillo et al., 2020).

Nesse contexto, o exame anatomopatológico pós-morte sempre foi considerado uma poderosa ferramenta investigativa que fornece evidências científicas esclarecedoras sobre a fisiopatologia de novas doenças, auxiliando na prevenção e, principalmente, no tratamento, especialmente quando os dados existentes são limitados e há um grande impacto da doença sobre a saúde global (Calabrese et al., 2020). Vale salientar, que apenas a necropsia (associada a exames histológicos e virológicos) fornece informações fidedignas sobre a propagação do vírus, o envolvimento dos sistemas e os efeitos tardios da doença (Sperhake & Sessa et al., 2020).

Desse modo, considerando a magnitude dos danos relacionados à pandemia do Coronavírus, a realização de autópsias é indispensável para que possa ser respondida uma infinidade de questionamentos relacionados à morbimortalidade pela COVID-19 (Salerno et al., 2020), sobretudo no que diz respeito ao SCV, tendo em vista a sua tamanha importância. Sendo assim, o objetivo desta pesquisa foi sintetizar os principais achados anatomopatológicos e histológicos no SCV de indivíduos acometidos pela COVID-19, com base em resultados de estudos que realizaram investigações por autópsias.

2. Metodologia

Esta pesquisa foi realizada de junho a setembro de 2020. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa que permite sintetizar as evidências encontradas em diversos estudos sobre um determinado tema, de modo a identificar lacunas, sugerir novas investigações e auxiliar na tomada de decisões (Mendes et al., 2019). Portanto, esta revisão obedeceu às seguintes etapas: 1) Escolha do tema e da questão norteadora; 2) Estabelecimento dos critérios de elegibilidade; 3)

Seleção dos estudos; 4) Categorização dos estudos; 5) Análise e interpretação dos dados; 6) Apresentação/síntese dos resultados (Botelho et al., 2011).

Assim sendo, a construção deste trabalho se deu a partir da leitura de artigos indexados nas bases de dados *Cochrane Library*; *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHAL); Embase/Elsevier; *Google Scholar*; *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS); Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); MEDLINE (*Medical Analysis and Retrieval System Online*) via PubMed; *Science Direct*; *Scientific Electronic Library Online* (SciELO); Scopus/Elsevier e *Web of Science* (atual *Clarivate Analytics*).

Os termos e descritores controlados (*Medical Subject Headings/MeSH*) utilizados na estratégia de busca foram associados por meio dos operadores booleanos. O cruzamento adotado foi: “Autopsy” OR “Postmortem Examination” AND “COVID-19” OR “SARS-CoV-2” OR “2019-nCoV” OR “n-CoV” OR “coronavirus infections”. Não houve restrição de idioma. Foram inclusas pesquisas de investigação por autópsias em seres humanos adultos com a COVID-19, estudos publicados entre 2019 e 2020, e que abordassem as alterações cardiovasculares. Excluíram-se artigos de revisão, protocolos de pesquisas, estudos sem relação com o tema ou com texto indisponível.

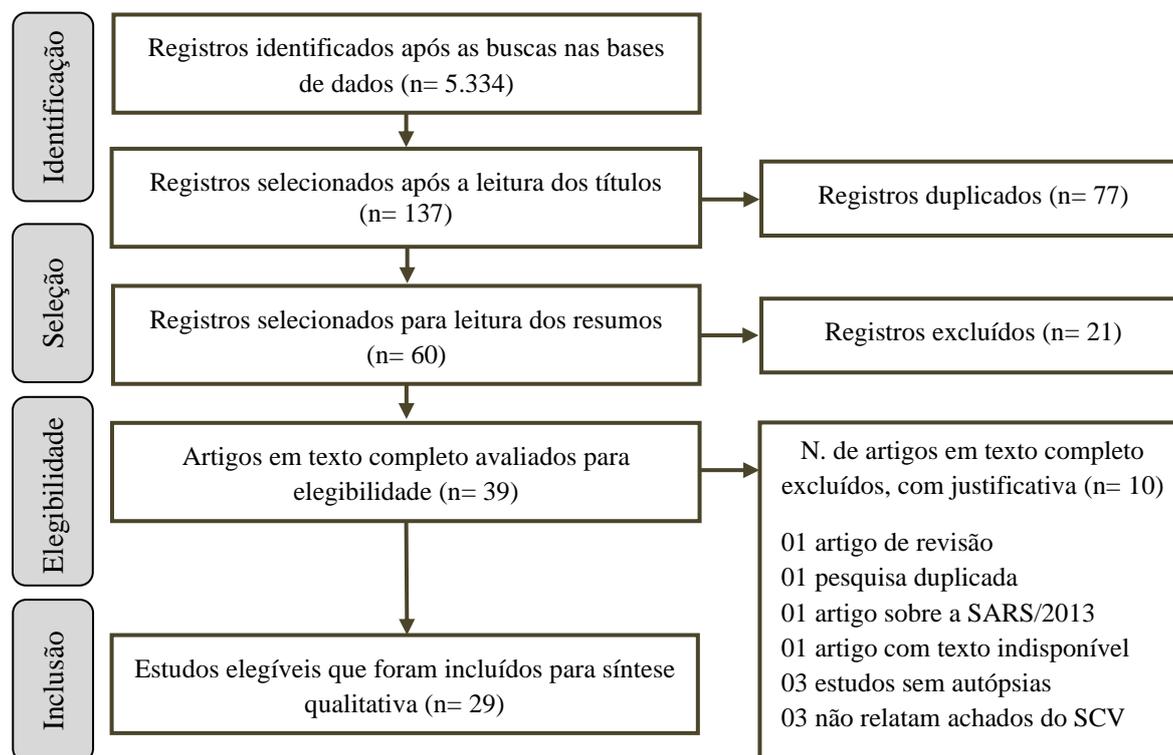
A questão norteadora desta pesquisa baseou-se na estratégia PICO, na qual o “P” referiu-se ao paciente/problema (indivíduos que foram a óbito pela COVID-19); “I” à intervenção estudada (autópsia); “C” à comparação ou controle (não foi considerado), e “O”, o desfecho (alterações cardiovasculares). Logo, a presente pesquisa pretendeu responder a seguinte pergunta: “Quais as alterações cardiovasculares foram evidenciadas nos resultados das investigações por autópsias realizadas em indivíduos acometidos pela COVID-19?”.

Os artigos foram selecionados, inicialmente, por meio da leitura dos títulos, em seguida foi realizada a leitura dos resumos e, por fim, a leitura completa. Em cada uma dessas etapas foram aplicados os critérios de elegibilidade. A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores independentes (JLS e DMC), por meio do preenchimento de um formulário que continha informações consideradas relevantes como, por exemplo: Nome dos autores, ano de publicação, local da pesquisa, número de autópsias, características gerais da amostra, principais achados evidenciados, dentre outros. Por fim, os dados foram resumidos e apresentados nesta revisão.

3. Resultados

Foram identificados 5.334 resultados, especificamente: CINAHAL (34); *Cochrane Library* (436); Embase (95); *Google Scholar* (3.430); IBECS (18); LILACS (81); MEDLINE (128); SciELO (43); *Science Direct* (696); Scopus (283); e *Web of Science* (90). Destes, apenas 29 tratava-se de pesquisas com autópsias, e foram, portanto, selecionadas para compor a síntese qualitativa desta revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Ao todo, foram realizadas 496 autópsias. Destas, 238 tratavam-se de indivíduos do sexo masculino, e 157 do sexo feminino, entretanto, dois estudos não relataram o sexo da amostra (n= 101). Embora a maior parte da população tenha sido composta por idosos (≥ 60 anos), a idade variou entre 27 e 94 anos. Quanto aos adultos jovens, possuíam pelo menos um tipo de patologia pré-existente, dentre elas, obesidade e/ou diabetes mellitus. Com relação ao local das pesquisas, os Países que mais publicaram foram os Estados Unidos da América (n= 8 estudos) e a Alemanha (n= 7 estudos). Os principais achados evidenciados nas pesquisas então sintetizados no Quadro 1.

Quadro 1. Caracterização dos estudos conforme os principais achados evidenciados. †

| Estudo | Amostra | Comorbidades prevalentes | Principais achados cardiovasculares |
|---|---|--|---|
| Liu et al., Fevereiro/2020, Wuhan, China. | N. autópsias: 01 01 homem Idade: 85 anos | Doença cardiovascular. | Presença de líquido claro amarelado na cavidade pericárdica; Epicárdio levemente edemaciado. |
| Barton et al., Abril/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 02 02 homens Idade: 42-77 anos | Doença cardiovascular metabólica e neuromuscular. | Presença de trombos em pequenos ramos da artéria pulmonar e congestão em capilares pulmonares. |
| Lacy et al., Abril/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 01 01 mulher Idade: 58 anos | Doença cardiovascular, metabólica e pulmonar. | Seções de miocárdio com hipertrofia de miócitos e fibrose intersticial e perivascular*, mas sem isquemia ou infiltrados inflamatórios. |
| Bryce et al., Maio/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 67 38 homens 29 mulheres Idade: 34-94 anos | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar, renal e oncológica. | Êmbolos e trombos em artérias, arteríolas e capilares pulmonares; Microtrombos em vasos do coração, cérebro, fígado, rins e linfonodos; Epicárdio com infiltrado inflamatório. |
| Buja et al., Maio/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 03 03 homens Idade: 34-62 anos. | Doença cardiovascular, metabólica e pulmonar. | Êmbolos e trombos pulmonares; Artéria pulmonar dilatada; Pericardite linfocítica; Epicárdio com infiltrado linfocítico, sem miocardite*; Dilatação de ventrículos*; Trombos em vasos renais e testiculares. |

| | | | |
|--|--|--|---|
| COVID-19 Autopsy, Maio/2020, Espanha. | N. autópsias: 01 01 homem Idade: 54 anos. | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar e autoimune. | Trombos e congestão capilar em vasos pulmonares. |
| Duarte-Neto et al., Maio/2020, Brasil. | N. autópsias: 10 05 homens 05 mulheres Idade: 33-83 anos. | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar, renal e oncológica. | Trombos pulmonares; Abundância de megacariócitos em vasos alveolares; Microtrombos em glomérulos, baço, coração, derme, testículos e fígado; Miocardite e edema intersticial; Arteríolas foliculares no baço; Alterações endoteliais em pequenos vasos (tumefação celular, edema da parede do vaso e alteração fibrinóide). |
| Fitzek et al., Maio/2020, Alemanha. | N. autópsias: 01 01 homem Idade: 59 anos | Doença cardiovascular e metabólica. | Compressões vasculares e microtrombos em vasos pulmonares. |
| Fox et al., Maio/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 10 (sexo não especificado) Idade: 44-78 anos. | Doença cardiovascular, metabólica e autoimune. | Trombos e abundância de megacariócitos nos vasos pulmonares; Derrames pericárdicos; Necrose de miócitos dispersos, sem miocardite*; Extrema dilatação aguda do VD. |
| Navarro-Conde et al., Maio/2020, Espanha. | N. autópsias: 01 01 homem Idade: 69 anos | Doença oncológica. | Trombos em vasos pulmonares. Estenose leve da válvula aórtica*; Dilatação de ambos os ventrículos*. |
| Xiaohong Y et al., Maio/2020, China. | N. autópsias: 03 02 homens 01 mulher Idade: 63-69 anos | Doença metabólica, pulmonar e oncológica. | Vasos pulmonares dilatados, congestionados e com trombos; Trombo em capilares renais; Pequeno infiltrado inflamatório no miocárdio e interstício; Degeneração das células miocárdicas com necrose, edema e dissolução de fibras*; Hipertrofia de cardiomiócitos*. |
| Wichmann et al., Maio/2020, Alemanha. | N. autópsias: 12 09 homens 03 mulheres Idade: 52-82 anos | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar e neurodegenerativa. | Êmbolos, trombos, microtrombos e congestão nos vasos pulmonares; Trombos nas veias profundas das pernas; Microtrombos nos vasos da próstata; Miocardite linfocítica em VD; RNA viral na veia safena, e no miocárdio. |
| Schaller et al., Maio/2020, Alemanha. | N. autópsias: 10 07 homens 03 mulheres Idade: 64-90 anos. | Doença cardiovascular, pulmonar, metabólica e oncológica. | Miocardite linfocítica e sinais de epicardite. |
| Yan et al., Maio/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 01 01 mulher Idade: 44 anos | Doença metabólica (obesidade). | Vasculite linfocítica pulmonar com agregados de fibrina; Aumento do peso cardíaco (410 g); Estrias no tecido miocárdico do AD; Aparente dilatação VD; Coração com leve edema mixoide, hipertrofia miocitária e picnose nuclear; Linfócitos no músculo papilar do ventrículo esquerdo, sem miocardite. |
| Youd & Moore, Junho/2020, Reino Unido. | N. autópsias: 09 04 homens 05 mulheres Idade: 52-82 anos | Doença metabólica e pulmonar. | Pericardite fibrinosa; Necrose e isquemia da banda de contração cardíaca*; Amiloidose cardíaca*. |
| Dettmeyer et al., Julho/2020, Alemanha. | N. autópsias: 03 03 homens Idade: 59-67 anos | Doença cardiovascular e metabólica. | Microtrombos na artéria pulmonar; Miocardite linfocítica intersticial em VD; Dilatação do AD e VD*; Fibrose intersticial perivascular e endocárdica focal*; Sinais de hipóxia cardíaca*; RNA viral no coração. |
| Bradley et al., Julho/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 14 07 homens 07 mulheres Idade: 42-84 anos | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar e renal. | Êmbolos, microtrombos e inflamação linfocítica perivascular pulmonar; Trombo em veia renal; Miocardite linfocítica; Fibrose intersticial, hipertrofia dos miócitos e amiloide cardíaca*; RNA viral no coração. |
| Edler et al., Junho/2020, Alemanha. | N. autópsias: 80 46 homens 34 mulheres Idade: 52-96 anos. | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar, renal e oncológica. | Êmbolos na artéria pulmonar; Trombos nas veias profundas das pernas, no plexo venoso prostático e nas veias do esôfago; Infiltrado linfocítico no VD (sinal de miocardite). |
| Rapkiewicz et al., Junho/2020, Estados Unidos. | N. autópsias: 07 03 homens 04 mulheres Idade: 44-65 anos | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar e oncológica. | Trombos na microvasculatura pulmonar, hepática, renal e cardíaca; Abundância de megacariócitos no coração; Infarto do miocárdio septal associado à trombose venosa intramiocárdica, sem aterosclerose; Miocardite linfocítica; Inflamação epicárdica mínima. |
| Tombolini & Scendoni, | N. autópsias: 02 | Doença metabólica. | Trombos em artérias pulmonares; Abundância de |

| | | | |
|---|---|--|--|
| Junho/2020, Itália. | 02 mulheres Idade: 67 e 61 anos. | | Megacariócitos nos capilares pulmonares, no córtex miocárdico, glomerular e adrenal. |
| Bian & The COVID-19 Pathology Team, Junho/2020, China. | N. autópsias: 91 Maioria idosos (idade e sexo não especificados). | Doença cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, neuropática, e do trato urinário. | Vasculite pulmonar, trombose extensa e tromboembolismo; Em múltiplas regiões, vasos com inflamação da túnica íntima, trombose e infarto; Miocárdio com degeneração celular, necrose dispersa, edema intersticial e infiltrados inflamatórios leves*; RNA viral no coração e vasos sanguíneos (veias). |
| Klein et al., Julho/2020, Alemanha. | N. autópsia: 08 04 homens 04 mulheres Idade: 77 e 91 anos. | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar e renal. | Êmbolos e trombos em artérias pulmonares; Trombos nas veias profundas das pernas; Dilatação de ambos os ventrículos*. |
| Lindner et al., Julho/2020, Alemanha. | N. autópsias: 39 16 homens 23 mulheres Idade: 78-89 anos | Doença cardiovascular e metabólica. | Presença RNA viral no coração de 24 indivíduos. |
| Menter et al., Julho/2020, Suíça. | N. autópsias: 21 17 homens 04 mulheres Idade: 53-96 anos. | Doença cardiovascular, metabólica e autoimune. | Êmbolos, microtrombos e inflamação em vasos pulmonares; Necrose celular miocárdica aguda; Coagulação intravascular nos rins; Predominância do grupo sanguíneo A (61%); RNA viral no coração. |
| Hanley et al., Agosto/2020, Reino Unido. | N. autópsias: 10 07 homens 03 mulheres Idade: 52-79 anos | Doença cardiovascular, metabólica e pulmonar. | Êmbolos e trombos pulmonares; Trombos na microcirculação do coração, na artéria coronária direita e no AD; Amiloidose cardíaca*; Microtrombos nos capilares glomerulares; Dano isquêmico miocárdico agudo; Pericardite e endocardite; Dissecção aórtica; RNA viral no coração. |
| Oprinca & Muja, Agosto/2020, Romênia. | N. autópsias: 03 02 homens 01 mulher Idade: 27,79 e 70 anos. | Doença cardiovascular e metabólica. | Congestão, vasculite e microtrombos pulmonares; Congestão e trombos em pequenos vasos do coração; Edema leve entre as fibras miocárdicas, com áreas de pequenas lesões semelhantes a faixas de contração; Microtrombos focais nos capilares renais; Dilatação do AD e VD*; Pequeno infiltrado linfocítico entre as fibras miocárdicas. |
| Rommelink et al., Agosto/2020, Bélgica. | N. autópsias: 17 12 homens; 05 mulheres; Idade: 62-77 anos. | Doença cardiovascular; metabólica, pulmonar e oncológica. | Trombos e microtrombos em artérias pulmonares; RNA viral no coração. |
| Adachi et al., Setembro/2020, Japão. | N. autópsias: 01 01 mulher Idade: 84 anos | Não especificadas. | Dilatação do VD, com derrame cardíaco (10 ml); Congestão e hemorragia vascular pulmonar; Microtrombos nos rins. |
| Borczuk et al., Setembro/2020, Estados Unidos e Itália. | N. autópsias: 68 47 homens 21 mulheres Idade: 30-96 anos | Doença cardiovascular, metabólica, pulmonar e oncológica. | Êmbolos, trombos e infiltrado inflamatórios em vasos pulmonares; RNA viral no endotélio dos capilares pulmonares. |

Legendas: N.: Número; AD: Átrio direito; VD: Ventrículo direito; RNA: ácido ribonucleico; *Os autores não relataram se esses achados foram atribuídos à infecção viral ou patologias prévias. †As anormalidades que os autores atribuíram a patologias pré-existent foram desconsideradas nesta tabela. Fonte: Dados da pesquisa (2020).

4. Discussão

O estudo apresentado aqui contém dados relacionados a uma série de 496 autópsias realizadas em diversas regiões do mundo com pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2. Com base nos resultados obtidos, percebe-se que a COVID-19, considerada inicialmente como uma afecção essencialmente respiratória, está cada vez mais sendo reconhecida como uma doença de caráter heterogêneo, que pode acometer múltiplos órgãos, sendo bem mais complexa do que se imaginava.

A principal observação, evidenciada em 80% dos estudos (n=23), foi a presença de trombos, acometendo não apenas artérias e capilares pulmonares, mas também vasos do coração (Bryce et al., 2020; Xiaohong et al., 2020; Duarte-Neto et al.,

2020; Hanley et al., 2020; Oprinca & Muja, 2020; Rapkiewicz et al., 2020), rins (Buja et al., 2020; Xiaohong et al., 2020; Menter et al., 2020; Adachi et al., 2020; Bradley et al., 2020; Duarte-Neto et al., 2020; Hanley et al., 2020; Oprinca & Muja, 2020; Adachi et al., 2020; Rapkiewicz et al., 2020; Tombolini & Scendoni, 2020; Bryce et al., 2020) testículos (Buja et al., 2020; Duarte-Neto et al., 2020), próstata (Wichmann et al., 2020; Edler et al., 2020), fígado (Bryce et al., 2020; Duarte-Neto et al., 2020; Rapkiewicz et al., 2020), baço (Duarte-Neto et al., 2020), cérebro (Bryce et al., 2020), linfonodos (Bryce et al., 2020), veias profundas das pernas (Wichmann et al., 2020; Edler et al., 2020; Klein et al., 2020), dentre outros (Bian & The COVID-19 Pathology Team, 2020) sugerindo, portanto, que a formação de trombos desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da COVID-19.

Esses achados estão de acordo com os apontamentos realizados por outros estudos, que sugerem que a COVID-19 afeta direta e indiretamente o sistema circulatório (Jung et al., 2020; Kaur et al., 2020), sendo a disfunção microvascular a principal responsável pela morte dos pacientes. Até o momento, o que se sabe é que o vírus infecta células endoteliais ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que por sua vez, perde sua capacidade regulatória sobre a ACE2. Associado a isso, a resposta excessiva do sistema imune inato (tempestade de citocinas), (Colantuoni et al., 2020), ativa o sistema de coagulação, levando a distúrbios circulatórios generalizados (Carrillo-Esper et al., 2020; Martini, 2020).

Outro achado importante desta revisão, foi a miocardite linfocítica, relatada em 24% das publicações (n=07) (Dettmeyer et al., 2020; Schaller et al., 2020; Wichmann et al., 2020; Bradley et al., 2020; Edler et al., 2020; Duarte-Neto et al., 2020; Rapkiewicz et al., 2020). Além disto, outras quatro pesquisas evidenciaram a presença de um pequeno infiltrado inflamatório no miocárdio, porém sem confirmação de miocardite (Xiaohong et al., 2020; Yan et al., 2020; Bian & The COVID-19 Pathology Team, 2020; Oprinca & Muja, 2020). A fisiopatologia da miocardite relacionada à COVID-19 tem sido atribuída à lesão viral direta e/ou ao dano cardíaco ocasionado pela inflamação sistêmica grave (Siripanthong et al., 2020; Sawalha et al., 2020). Vale destacar, que 28% (n=08) dos estudos detectaram também a presença de partículas virais no coração (Dettmeyer et al., 2020; Wichmann et al., 2020; Bradley et al., 2020; Lindner et al., 2020; Hanley et al., 2020; Rummelink et al., 2020; Menter et al., 2020; Bian & The COVID-19 Pathology Team, 2020).

Ainda assim, em um relato de caso, a autópsia de uma mulher obesa, sem histórico de doença cardiovascular, revelou a ocorrência de múltiplas alterações cardíacas. A paciente foi diagnosticada (pós-morte) com cardiomiopatia reversa de Takotsubo, que pode ter tido alguma relação com a infecção viral. Nesse caso, os autores sugeriram que a infecção possa ter exacerbado uma anormalidade cardíaca congênita, até então desconhecida, pois a autópsia revelou uma parede atrial direita fina (Yan et al., 2020).

Existem relatos na literatura afirmando que a COVID-19 pode ocasionar complicações cardiovasculares, dentre elas a síndrome de Takotsubo (Minhas et al., 2020; Panchal et al., 2020; Faqih et al., 2020), que acomete principalmente mulheres, e pode ser precedida por gatilhos emocionais ou físicos. É possível também que a inflamação exacerbada pelo SARS-CoV-2, possa contribuir para o seu desenvolvimento (Minhas et al., 2020; Titi et al., 2020). Outro achado importante foi relatado por sete dos estudos selecionados, onde os autores identificaram a presença de pericardite e/ou endocardite ou apenas pequenos infiltrados inflamatórios nessas estruturas (Liu et al., 2020; Buja et al., 2020; Schaller et al., 2020; Youd & Moore, 2020; Hanley et al., 2020; Rapkiewicz et al., 2020; Bryce et al., 2020).

Contudo, é importante ressaltar que os indivíduos autopsiados possuíam comorbidades importantes que, por sua vez, dificultam interpretar se as alterações encontradas são causas diretas da infecção viral ou se já existiam. As comorbidades mais prevalentes foram as cardiovasculares (hipertensão, arteriosclerose, insuficiência cardíaca); metabólicas (diabetes e obesidade); e pulmonares (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica); além de doença renal crônica e câncer. Todas, já bem descritas na literatura como condições que aumentam o risco de mortalidade na COVID-19 (Ssentongo et al., 2020).

A dilatação ventricular direita (VD) foi citada em oito pesquisas (Dettmeyer et al., 2020; Fox et al., 2020; Navarro-Conde et al., 2020; Adachi et al., 2020; Yan et al., 2020; Buja et al., 2020; Klein et al., 2020; Oprinca & Muja, 2020). Tanto a dilatação quanto a disfunção do VD podem ocorrer na infecção por SARS-CoV-2. Essa alteração tem sido apontada como um importante preditor de mortalidade. Acredita-se que o tromboembolismo, a hipóxia e a coagulação intravascular disseminada têm o potencial de aumentar a pós-carga do VD, levando à dilatação do mesmo (Kim et al., 2020). Essa anormalidade está sendo apresentada como o principal comprometimento na estrutura e função cardíaca relacionada à COVID-19 (Moody et al., 2020).

Por fim, outros achados evidenciados foram os derrames cardíacos (Fox et al., 2020; Adachi et al., 2020), a presença de amiloidose cardíaca (Youd & Moore, 2020; Bradley et al., 2020; Hanley et al., 2020), e abundância de megacariócitos nos capilares pulmonares (Duarte-Neto et al., 2020), cardíacos, glomerulares (Rapkiewicz et al., 2020; Tombolini & Scendoni, 2020) e adrenais (Tombolini & Scendoni, 2020). Os megacariócitos são células hematopoiéticas que atuam na imunidade e na produção plaquetária. Sua presença nos pulmões já é bem estabelecida na literatura (Thachil & Lisman, 2020), entretanto, os achados no coração são raros (Rapkiewicz et al., 2020). Acredita-se, que o aumento da expressão de megacariócitos possa ter relação com os eventos trombóticos e a trombocitopenia, frequente nas apresentações graves da COVID-19 (Valdivia-Mazeyra et al., 2020).

No entanto, a relação entre os níveis elevados de megacariócitos e a disfunção endotelial que ocorre na infecção pelo SARS-CoV-2, ainda não foram elucidadas (Duarte-Neto et al., 2020). Até o momento, as evidências associadas à patogênese da COVID-19 apontam para o aumento do número de megacariócitos circulantes, a lesão microvascular sistêmica e a ocorrência da imunotrombose, com ativação do sistema hematolinfóide (Sekhawat et al., 2020). Essas informações demonstram que as autópsias desempenham um papel fundamental no enfrentamento desta doença, que se tornou uma preocupação mundial.

5. Considerações Finais

Os resultados desta revisão fornecem uma visão abrangente sobre a complexidade da fisiopatologia da COVID-19. Nas autópsias realizadas, pôde-se perceber que o SARS-CoV-2 contribuiu substancialmente para a fatalidade em todos os casos, mas é importante ressaltar que os óbitos tiveram influência multifatorial, considerando as comorbidades existentes. No geral, os principais achados atribuídos à infecção viral foram a microcirculação prejudicada pela presença de trombos (especialmente nos vasos pulmonares), bem como a dilatação do VD.

Os resultados das autópsias ainda reforçam as evidências de que a presença de morbidades cardiovasculares e metabólicas (principalmente hipertensão, diabetes e obesidade) constitui um importante fator de risco, demonstrando assim o valor da realização de novas investigações por exames de autópsias em pacientes acometidos pela COVID-19, objetivando elucidar os mecanismos fisiopatológicos da doença e, a partir disto, servir como base para o desenvolvimento de novos esquemas terapêuticos, bem como no adequado diagnóstico precoce e manejo dos sobreviventes.

Em perspectivas futuras, são necessários que mais estudos sejam realizados buscando uma melhor compreensão de como o SCV pode ser acometido pela infecção viral, nos diferentes estágios da doença. Visto que, esta pesquisa reuniu os desfechos encontrados em autópsias que foram realizadas na fase inicial da pandemia do Coronavírus, quando o temor, as incertezas e as controvérsias preponderavam; e os pesquisadores não tinham como seguir um protocolo de pesquisa uniforme, com maior rigor metodológico. Portanto, a obtenção de novas informações é de suma importância para que seja possível projetar tratamentos eficazes, monitorar os efeitos em longo prazo e desenvolver estratégias de prevenção.

Referências

- Adachi T., Chong J. M., Nakajima N., Sano M., Yamazaki J., Miyamoto I., Nishioka H., Akita H., Sato Y., Kataoka M., Katano H., Tobiume M., Sekizuka T., Itokawa K., Kuroda M., & Suzuki T. (2020). Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis*, 26(9),2157–61. <https://doi.org/10.3201/eid2609.201353>.
- Alwaqfi N. R., & Ibrahim K. S. (2020). COVID-19: an update and cardiac involvement. *J Cardiothorac Surg*, 15(1),239. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01299-5>.
- Barton L. M., Duval E. J., Stroberg E., Ghosh S., & Mukhopadhyay S. (2020). COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*, 153(6),725-733. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>.
- Bian X. W., & The COVID-19 Pathology Team. (2020). Autopsy of COVID-19 patients in China. *National Science Review*, 7(9),1414–1418. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa123>.
- Borcuk A. C., Salvatore S. P., Seshan S. V., Patel S. S., Bussel J. B., Mostyka M., Elsoukary S., He B., Vecchio C. D., Fortarezza F., Pezzuto F., Navalesi P., Crisanti A., Fowkes M. E., Bryce C. H., Calabrese F., & Beasley M. B. (2020). COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*, 33(11),2156-2168. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>.
- Botelho L. L. R., Cunha C. J. C. A., & Macedo M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11),121-136. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.
- Bradley B. T., Maioli H., Johnston R., Chaudhry I., Fink S. L., Xu H., Najafian B., Deutsch G., Lacy J. M., Williams T., Yarid N., & Marshall D. A. (2020). Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*, 396(10247),320-332. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31305-2).
- Bryce C., Grimes Z., Pujadas E., Ahuja S., Beasley M. B., Albrecht R., Hernandez T., Stock A., Zhao Z., Al Rasheed M., Chen J., Li L., Wang D., Corben A., Haines K., Westra W., Umphlett M., Gordon E. R., Reidy J., Petersen B., Salem F., Fiel M., El Jamal M. S., Tsankova M. N., Houldsworth J., Mussa Z., Liu W., Veremis B., Sordillo E., Gitman R. M., Nowak M., Brody R., Harpaz N., Merad M., Gnjatich S., Donnelly R., Seigler P., Keys C., Cameron J., Moultrie I., Washington K., Treatman J., Sebra R., Jhang J., Firpo A., Lednický J., Paniz-Mondolfi A., Cordon-Cardo C., & Fowkes M. (2020). Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960>.
- Buja L. M., Wolf D. A., Zhao B., Akkanti B., McDonald M., Lelenwa L., Reilly N., Ottaviani G., Elghetany M. T., Trujillo D. O., Aisenberg G. M., Madjid M., & Kar B. (2020). The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol*, 48,107233. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107233>.
- Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F., Hofman P., Kern I., Panizo A., Thusen J., Timofeev S., Gorkiewicz G., & Lunardi F. (2020). Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch*, 477(3),359-372. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6>.
- Capotosto L., Nguyen B. L., Ciardi M. R., Mastroianni C., & Vitarelli A. (2020). Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography*, 37(9),1454-1464. <https://doi.org/10.1111/echo.14834>.
- Carrillo-Esper R., Melgar-Bieberach R. E., Jacinto-Flores S. A., Tapia-Salazar M., & Campa-Mendoza A. N. (2020). Alteraciones de la coagulación en la COVID-19. *Cir Cir*, 88(6),787-793. <https://doi.org/10.24875/ciru.20000416>.
- Colantuoni A., Martini R., Caprari P., Ballestri M., Capecci P. L., Gnasso A., Presti R. L., Marcoccia A., Rossi M., & Caimi G. (2020). COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front Physiol*, 11,747. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00747>.
- COVID-19 Autopsy. (2020). The first COVID-19 autopsy in Spain performed during the early stages of the pandemic. *Rev Esp Patol*, 53(3):182-187. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.05.004>.
- Dettmeyer R., Lasczkowski G., Weber A., Wolter T., & Kernbach-Wighton G. (2020). Histopathologische Befunde bei therapiert und nichttherapiert SARS-CoV-2-Infektion – Bericht über 3 Autopsien. *Rechtsmedizin*, 30,336-343. <https://doi.org/10.1007/s00194-020-00408-x>.
- Duarte-Neto A. N., Monteiro R. A. A., Silva L. F. F., Malheiros D. M. A. C., Oliveira E. P., Theodoro-Filho J., Pinho J. R. R., Gomes-Gouvêa M. S., Salles A. P. M., Oliveira I. R. S., Mauad T., Saldiva P. H. N., & Dolhnikoff M. (2020). Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*, 77(2),186-197. <https://doi.org/10.1111/his.14160>.
- Edler C., Schröder A. S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lütgehetmann M., Meißner K., Püschel K., Schädlér J., Steurer S., Mushumba H., & Sperhake J. P. (2020). Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*, 134(4),1275-1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>.
- Faqihi F., Alharthy A., Alshaya R., Papanikolaou J., Kutsogiannis D. J., Brindley P. G., & Karakitsos D. (2020). Reverse takotsubo cardiomyopathy in fulminant COVID-19 associated with cytokine release syndrome and resolution following therapeutic plasma exchange: a case-report. *BMC Cardiovasc Disord*, 20(1),389. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01665-0>.
- Fitzek A., Sperhake J., Edler C., Schröder A. S., Heinemann A., Heinrich F., Ron A., Mushumba H., Lutgehetmann M., & Puschel K. (2020). Evidence for systematic autopsies in COVID-19 positive deceased: Case report of the first German investigated COVID-19 death. *Rechtsmedizin*, 30,184-189. <https://doi.org/10.1007/s00194-020-00401-4>.
- Flaherty G. T., Hession P., Liew C. H., Lim B. C. W., Leong T. K., Lima V., & Sulaiman L. H. (2020). COVID-19 in adult patients with pre-existing chronic cardiac, respiratory and metabolic disease: a critical literature review with clinical recommendations. *Trop Dis Travel Med Vaccines*, 6(16),1-13. <https://doi.org/10.1186/s40794-020-00118-y>.

- Fox S. E., Akmatbekov A., Harbert J. L., Li G., Quincy Brown J., & Vander Heide R. S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*, 8(7),681-686. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30243-5).
- Gawałko M., Kapłon-Cieślicka A., Hohl M., Dobrev D., & Linz D. (2020). COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 30,100631. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha>.
- Hanley B., Naresh K. N., Roufousse C, Nicholson A. G., Weir J., Cooke G. S., Thursz M., Manousou P., Corbett R., Goldin R., Al-Sarraj S., Abdolrasouli A., Swann O. C., Baillon L., Penn R., Barclay W. S., Viola P., & Osborn M. (2020). Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, 1(6),e245-e253. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30115-4).
- Jung F., Krüger-Genge A., Franke R. P., Hufert F., & Küpper J. H. (2020). COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc*, 75(1),7-11. <https://doi.org/10.3233/ch-209007>.
- Kaur S., Tripathi D. M., & Yadav A. (2020). The Enigma of Endothelium in COVID-19. *Front Physiol*, 11,989. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00989>.
- Kim J., Volodarskiy A., Sultana R., Pollie M. P., Yum B., Nambiar L., Tafreshi R., Mitlak H. W., RoyChoudhury A., Horn E. M., Hriljac I., Narula N., Kim S., Ndhlovu L., Goyal P., Safford M. M., Shaw L., Devereux R. B., & Weinsaft J. W. (2020). Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*, 76(17),1965-1977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.066>.
- Klein A., Edler C., Fitzek A., Fröb D., Heinemann A., Meißner K., Mushumba H., Püschel K., Schröder A. S., Spherhake J. P., Ishorst-Witte F., Aepfelbacher M., & Heinrich F. (2020). Der erste COVID-19-Hotspot in einer Hamburger Senioreneinrichtung: Präventionskonzept, Letalität und Obduktionsbefunde. *Rechtsmedizin*, 30,325-331. <https://doi.org/10.1007/s00194-020-00404-1>.
- Lacy J. M., Brooks E. G., Akers J., Armstrong D., Decker L., Gonzalez A., Humphrey W., Mayer R., Miller M., Perez C., Arango J. A. R., Sathyavagiswaran L., Stroh W., & Utley S. (2020). COVID-19: Postmortem Diagnostic and Biosafety Considerations. *Am J Forensic Med Pathol*, 41(3),143-151. <https://doi.org/10.1097/paf.0000000000000567>.
- Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H. P., Blankenberg S., Püschel K., & Westermann D. (2020). Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*, 5(11),1281-1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
- Liu Q., Wang R., Qu G., Wang Y., Liu P., Zhu Y., Fei G., Ren L., Zhou Y., & Liu L. (2020). Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Journal of Forensic Medicine*, 36(1),21-23. <https://doi.org/10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005>.
- Lumpuy-Castillo J., Lorenzo-Almorós A., Pello-Lázaro A. M., Sánchez-Ferrer C., Egado J., Tuñón J., Peiro C., & Lorenzo O. (2020). Cardiovascular Damage in COVID-19: Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Int J Mol Sci*, 21(18),6471. <https://doi.org/10.3390/ijms21186471>.
- Martini R. (2020). The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin Hemorheol Microcirc*, 75(1),27-34. <https://doi.org/10.3233/ch-200895>.
- Mendes K. D. S., Silveira R. C. C. P., & Galvão C. M. (2019). Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto Contexto Enfermagem*, 28(9),1-13. <https://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>.
- Menter T., Haslbauer J. D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N., Frank S., Turek D., Willi N., Pargger H., Bassettit S., Leuppi J. D., Cathomas G., Tolnay M., Mertz K. D., & Tzankov A. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, 77(2),198-209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>.
- Minhas A. S., Scheel P., Garibaldi B., Liu G., Horton M., Jennings M., Jones S. R., Michos E. D., & Hays A. G. (2020). Takotsubo Syndrome in the Setting of COVID-19. *JACC Case Rep*, 2(9),1321-1325. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.023>.
- Moody W. E., Mahmoud-Elsayed H. M., Senior J., Gul U., Khan-Kheil A. M., Horne S., Banerjee A., Bradlow W. M., Huggett R., Hothi S. S., Shahid M., & Steeds R. P. (2020). Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19 according to Race. *CJC Open*, 3(1),91-100. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.09.016>.
- Mottola F. F., Verde N., Ricciolino R., Di Mauro M. D., Migliaccio M. G., Carfora V., Spiniello G., Coppola N., & Vanvitelli COVID-19 Group. (2020). Cardiovascular System in COVID-19: Simply a Viewer or a Leading Actor?. *Life (Basel)*, 10(9):165. <https://doi.org/10.3390/life10090165>.
- Navarro-Conde P., Monraval P. A., Medina C. M., Sánchez A. J., Teruel J. C. A., Marco J. F., Santos V. P., & Aranda E. M. (2020). Autopsy findings from the first known death from Severe Acute Respiratory Syndrome SARS-CoV-2 in Spain. *Rev Esp Patol*, 53(3),188-192. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.04.002>.
- Oprincea G. C., & Muja L. A. (2020). Postmortem examination of three SARS-CoV-2-positive autopsies including histopathologic and immunohistochemical analysis. *Int J Legal Med*, 135,329-339. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02406-w>.
- Panchal A., Kyvernitakis A., & Biederman R. (2020). An Interesting Case of COVID-19 Induced Reversed Takotsubo Cardiomyopathy and Insight on Cardiac Biomarkers. *Cureus*, 12(11),e11296. <https://doi.org/10.7759/cureus.11296>.
- Rapkiewicz A. V., Mai X., Carsons S. E., Pittaluga S., Kleiner D. E., Berger J. S., Thomas S., Adler N. M., Charytan D. M., Gasmi B., Hochman J. S., & Reynolds H. R. (2020). Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*, 24,00434. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434>.

Remmelink M., Mendonça R., D'Haene N., Clercq S., Verocq C., Lebrun L., Lavis P., Racu M. L., Trépant A. L., Maris C., Rorive S., Goffard J. C., Witte O. D., Peluso L., Vincent J. L., Decaestecker C., Taccone F. S., & Salmon I. (2020). Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care*, 24(1),495. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03218-5>.

Salerno M., Sessa F., Piscopo A., Montana A., Torrasi M., Patanè F., Murabito P., Volti G. L., & Pomora C. (2020). No Autopsies on COVID-19 Deaths: A Missed Opportunity and the Lockdown of Science. *J Clin Med*, 9(5),1472. <https://doi.org/10.3390/jcm9051472>.

Sawalha K., Abozenah M., Kadado A. J., Battisha A., Al-Akchar M., Salerno C., Montfort J. H., & Islam A. M. (2020). Systematic review of COVID-19 related myocarditis: Insights on management and outcome. *Cardiovasc Revasc Med*, 23,107-113. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.028>.

Schaller T., Hirschtbühl K., Burkhardt K., Braun G., Trepel M., Märkl B., & Claus R. (2020). Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA*, 323(24),2518-2520. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8907>.

Schub D., Klemis V., Schneitler S., Mihm J., Lepper P. M., Wilkens H., Bals R., Eichler H., Gartner B. C., Becker S. L., Sester U., Sester M., & Schmidt T. (2020). High levels of SARS-CoV-2 specific T-cells with restricted functionality in severe course of COVID-19. *JCI Insight*. 5(20),e142167. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142167>.

Sekhawat V., Green A., & Mahadeva U. (2020). COVID-19 autopsies: conclusions from international studies. *Diagn Histopathol*, 27(3), 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.11.008>.

Sessa F., Bertozzi G., Cipolloni L., Baldari B., Cantatore S., D'Errico S., Mizio G. D., Asmundo A., Castorina S., Salerno M., & Pomara C. (2020). Clinical-Forensic Autopsy Findings to Defeat COVID-19 Disease: A Literature Review. *J Clin Med*, 9(7),2026. <https://doi.org/10.3390/jcm9072026>.

Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M. Y., Cooper Jr. L. T., & Chahal C. A. A. (2020). Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*, 17(9),1463-1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.

Sperhake J. P. (2020). Autopsies of COVID-19 deceased? Absolutely!. *Leg Med (Tokyo)*, 47,101769. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2020.101769>.

Ssentongo P., Ssentongo A. E., Heilbrunn E. S., Ba D. M., & Chinchilli V. M. (2020). Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15(8),0238215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238215>.

Thachil J., & Lisman T. (2020). Pulmonary Megakaryocytes in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Roles in Thrombi and Fibrosis. *Semin Thromb Hemost*, 46(7),831-834. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714274>.

Titi L., Magnanimiti E., Mancione M., Infusino F., Coppola G., Del Nonno F., Colombo D., Nardacci R., Falasca L., Amati G., Tarsitano M. G., Merlino L., Fedele F., & Pugliese F. (2020). Fatal Takotsubo syndrome in critical COVID-19 related pneumonia. *Cardiovasc Pathol*, 51,107314. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107314>.

Tombolini A., & Scendon R. (2020). SARS-CoV-2-related deaths in routine forensic autopsy practice: histopathological patterns. *Int J Legal Med*, 134(6),2205-2208. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02354-5>.

Valdivia-Mazeyra M. F., Salas C., Nieves-Alonso J. M., Martín-Fragueiro L., Bárcena C., Muñoz-Hernández P., Villar-Zarra K., Martín-López J., Ramasco-Rueda F., Fraga J., & Jiménez-Heffernan J. A. (2020). Increased number of pulmonary megakaryocytes in COVID-19 patients with diffuse alveolar damage: an autopsy study with clinical correlation and review of the literature. *Virchows Arch*, 478,487-496. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02926-1>.

Wichmann D., Sperhake J. P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H., Kniep I., Schroder A. S., Burdelski C., Heer G., Nierhaus A., Frings D., Pfefferle S., Becker H., Brederke-Wiedling H., Weerth A., Paschen H. R., Eggers S. S., Stang A., Schmiedel S., Bokemeyer C., Addo M. M., Aepfelbacher M., Puschel K., & Kluge S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, 173(4),268-277. <https://doi.org/10.7326/m20-2003>.

Yan L., Mir M., Sanchez P., Beg M., Peters J., Enriquez O., & Gilbert A. (2020). COVID-19 in a Hispanic Woman. *Arch Pathol Lab Med*, 144(9),1041-1047. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0217-sa>.

Xiaohong Y., Tingyuan L., Zhicheng H., Yifang P., Huawen L., Shicang Y., Huaming M., Lihua W., Huarong Z., Wenjuan F., Tao L., Feng L., Qiaonan G., Cong C., Hualiang X., Haitao G., Shuang L., Dongfang X., Yu S., Guangqiang P., Qingrui L., Xia H., Yong C., Xizhao L., Wei T., Pengfei P., Xuequan H., Yanqing D., & Xiuwu B. (2020). A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chinese Journal of Pathology*, 49(5),411-417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>.

Youd E., & Moore L. (2020). COVID-19 autopsy in people who died in community settings: the first series. *J Clin Pathol*, 73(12),840-844. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206710>.