

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n1a2023.6>

Alterações histopatológicas pulmonares e patogenia da covid-19: uma revisão literária

Pulmonary histopathological changes and pathogenesis of covid-19: a literary review

Rafaela Potrich¹, Débora Oléa Braga¹, Beatriz Mazzer Zamoner¹, Hynara Layanne Mendonça Barbosa¹, Myriam Victoria Monteiro Frota¹, Karina Furlani Zoccal², Cristiane Tefé-Silva³

Resumo: A pandemia de Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, a qual se alastrou rapidamente pelo mundo, chamou atenção de vários países para uma nova doença com alta complexidade científica relacionada ao comprometimento de diversos órgãos e sistemas. Estudos têm demonstrado diferentes alterações histopatológicas pulmonares com a COVID-19. A presente revisão de literatura, utilizando como base de dados as plataformas PubMed e SciELO, procurou correlacionar as diversas alterações pulmonares em pacientes com COVID-19, como: Dano Alveolar Difuso (DAD), Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), eventos trombóticos e angiogênese. O DAD é a primeira manifestação histológica de doença pulmonar severa na COVID-19 e consiste em congestão, edema dos septos alveolares e presença de exsudato fibrinoso e membrana hialina, além de hiperplasia dos pneumócitos tipo II e pela fibrose intersticial. A SDRA ocorre devido a um aumento das citocinas pró-inflamatórias que estão associadas à perda celular, inflamação e extenso dano pulmonar. Muitos pacientes apresentaram na COVID-19, disfunção endotelial com maior extravasamento de leucócitos, induzindo um estado de hipercoagulabilidade e formação de trombos. A presente revisão visa identificar melhor as alterações histopatológicas comuns na COVID-19, suas implicações clínicas e a complexidade da regulação imunológica na patogênese da doença. Além disso, como a fisiopatologia da COVID-19 e seu mecanismo de ação não estão completamente elucidados, sendo de extrema importância buscar um maior entendimento para desenvolver terapias que possam, futuramente, reduzir a morbimortalidade da doença.

Palavras-chave: COVID-19; Angiogênese; Síndrome do Desconforto Respiratório; Trombose pulmonar.

Abstract: The Covid-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, which spread rapidly around the world, drew the attention of several countries to a new disease with high scientific complexity related to the impairment of various organs and systems. Studies have

¹ Acadêmicas do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá.

² Doutorado em Ciências pela USP. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá.

³ Doutorado em Ciências Médicas pela USP. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá. Contato: cristiane.silva@baraodemaua.br

demonstrated different lung histopathological changes with COVID-19. This literature review, using the PubMed and SciELO platforms as a database, sought to correlate the various pulmonary alterations in patients with COVID-19, such as Diffuse Alveolar Damage (DAD), Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), thrombotic events and angiogenesis. DAD is the first histological manifestation of severe pulmonary disease in COVID-19, and consists of congestion, edema of the alveolar septa and the presence of fibrinous exudate and hyaline membrane, in addition to hyperplasia of type II pneumocytes and interstitial fibrosis. ARDS occurs due to an increase in pro-inflammatory cytokines that are associated with cell loss, inflammation and extensive lung damage. Many patients in COVID-19 presented endothelial dysfunction with increased extravasation of leukocytes, inducing a state of hypercoagulability and thrombus formation. The present review aims to better identify common histopathological changes in COVID-19, their clinical implications, and the complexity of immune regulation in disease pathogenesis. In addition, as the pathophysiology of COVID-19 and its mechanism of action are not completely understood, it is extremely important to seek a greater understanding in order to develop therapies that may, in the future, reduce the morbidity and mortality of the disease.

Keywords: COVID-19; Angiogenesis; Respiratory Distress Syndrome; Pulmonary thrombosis.

Recebimento: 06/01/2023

Aprovação: 19/05/2023

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é a doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2, responsável pela pandemia, a qual se alastrou rapidamente pelo mundo. Os coronavírus são conhecidos por causar doenças em animais e em humanos desde a década de 1960 (SILVA *et al.*, 2021). Entre eles, destacam-se o Sars-CoV (causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e o Mers-CoV (causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave), responsáveis por epidemias nos anos de 2002 e 2012, respectivamente (FIOCRUZ, 2020). O surto causado pelo novo coronavírus, originado em Wuhan, na China, se espalhou rapidamente para muitos países, o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS), ao final de janeiro de 2020, a declarar a nova doença como emergência em saúde global, com base nas taxas de notificações de casos locais e internacionais (VELAVAN; MEYER, 2020). No entanto, apesar de completar três anos, essa doença, muitas vezes silenciosa, ainda traz grandes desafios à ciência quanto aos fatores ligados à sua disseminação no organismo e as diversas repercussões que pode causar a curto e longo prazo.

O tempo de permanência da infecção por COVID-19 no indivíduo é variável, apresentando um período de incubação de até 14 dias após a exposição, sendo que a média de ocorrência acontece entre o 4º e 5º dias (DIAS *et al.*, 2020). Em geral, a COVID-19 é uma doença que se comporta de diferentes maneiras, podendo ser curada ou fatal em alguns grupos de pessoas, como pacientes idosos ou que possuem diagnóstico de doenças crônicas e comorbidades prévias (CAMPOS; COSTA, 2020). Além disso, pacientes de todas as idades são susceptíveis a se infectar pelo coronavírus (LOUREIRO *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas variam de fases assintomáticas, sintomáticas leves e graves. Dentre os sintomas mais recorrentes, destacam-se a presença de um resfriado comum, febre, tosse seca, dispneia, inapetência e fadiga, seguido por sintomas menos comuns, como hemoptise, cefaleia, odinofagia, mialgia e diarreia (PIMENTEL *et al.*, 2020). A piora clínica se deve à uma resposta imunológica durante o tempo de diminuição da carga viral, não sendo consequência de lesão direta do vírus (SHAH; WUNDERINK, 2017).

Por se tratar de um vírus de RNA, o novo coronavírus apresenta alta taxa de mutação, dessa forma, o vírus é mais suscetível a evoluir e desenvolver resistência às drogas e, conseqüentemente, ao sistema imune dos hospedeiros (Shen *et al.*, 2020). Por conseguinte, algumas cepas da COVID-19 já foram identificadas, confirmando a alta transmissibilidade e possibilidade de reinfeção; entre elas estão as originadas no Reino Unido, África do Sul e Brasil (FREITAS *et al.*, 2021). Além disso, por ser um vírus de trato respiratório e que pode permanecer alojado nesta região, o indivíduo infectado, mesmo que assintomático, pode transmitir para outras pessoas através de gotículas de saliva, contaminando, também, objetos e superfícies (LANA *et al.*, 2020).

Ademais, a COVID-19, em sua fase aguda, é capaz de causar lesão pulmonar e dano alveolar difuso (DAD), este marcado pela presença de edema, inflamação intersticial, membrana hialina ou hemorragia (GORDON *et al.*, 2012). Em casos mais avançados, a doença pode levar à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (CAMPOS; COSTA, 2020). Outrossim, pacientes com COVID-19 possuem, também, um risco aumentado para desenvolver complicações tromboembólicas, como embolia pulmonar e trombose venosa profunda (HANFF *et al.*, 2020).

Portanto, o objetivo desta revisão de literatura é discutir sobre as alterações histopatológicas pulmonares causadas pelo coronavírus, tendo por finalidade reunir informações atualizadas sobre a COVID-19 e abordar as alterações trazidas pela doença, de forma a contribuir com a construção do conhecimento acerca desse vírus.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo de revisão integrativa, desenvolvido a partir de bases de dados nacionais e internacionais: *Center for Biotechnology Information* (PubMed) e biblioteca eletrônica *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). As palavras-chaves usadas para a seleção do artigo foram: Angiogênese; COVID-19; Síndrome do Desconforto Respiratório; Trombose pulmonar; além de suas respectivas palavras em inglês: *Angiogenesis*; COVID-19; *Respiratory Distress Syndrome*; *Pulmonary thrombosis*. Como critério de inclusão foram selecionados 77 artigos entre os anos de 2004 a 2022, buscando uma atualização da temática abordada.

O fluxograma abaixo (Figura 01) representa os critérios de seleção que foram utilizados para a exclusão dos artigos pesquisados. Os métodos utilizados para elegibilidade partiram primeiramente da remoção de artigos que não se inseriram pelo tipo de estudo (67.493), data de publicação (388.341), e título (117.211). Após a análise foram removidos os artigos duplicatas (322) e os que não coincidiam com o tema depois da leitura do resumo (1784) (Tabela 1).

Figura 01. Fluxograma de seleção de artigos

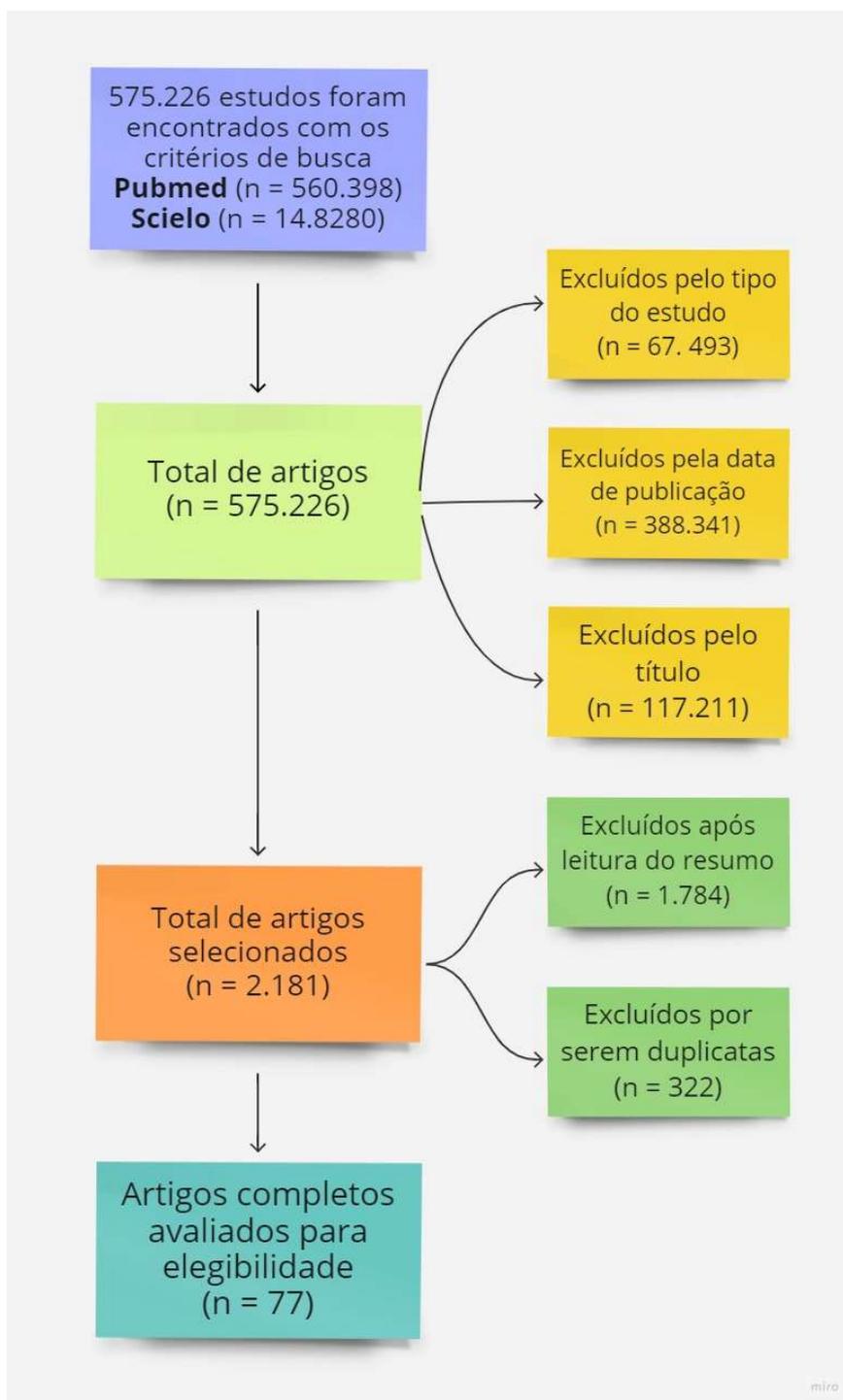


Tabela 01 – Resumo de alguns artigos selecionados para escrita da discussão.

| Autor/Data | Título | Metodologia | Principais resultados |
|-------------------------------|---|-----------------------|--|
| RAGAB, D. et al., 2020 | <i>The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far</i> | Revisão de Literatura | A liberação de citocinas pró-inflamatórias, relacionadas à tempestade de citocinas, pode resultar em lesão pulmonar, falência de múltiplos órgãos e um prognóstico desfavorável. |
| ACKERMANN et al., 2020 | <i>Inflammation and intussusceptive angiogenesis in Covid-19</i> | Artigo original | A vasculatura pulmonar de indivíduos com Covid-19 possui maiores níveis de angiogênese intussusceptiva em comparação a indivíduos com Influenza. |
| ACKERMANN et al., 2020 | <i>Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19</i> | Artigo original | A infecção por SARS-CoV-2 gera inflamação angiocêntrica na falência respiratória, com um maior número de células endoteliais ACE2. |
| NOROOZNEZH AD; MANSOURI, 2021 | <i>Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19)</i> | Revisão de Literatura | A hipóxia mostra-se como o maior gatilho para fatores de transcrição que ativam a angiogênese. |
| LI; MA, 2020 | <i>Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS?</i> | Revisão de Literatura | Lesão de células epiteliais alveolares é a principal causa de SDRA relacionado a COVID-19 e os efeitos dos corticosteroides ainda não são claros. |

| | | | |
|-----------------------|--|-----------------------|--|
| ALI; SPINLER, 2021 | <i>COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside</i> | Revisão de Literatura | Estudo associa os mecanismos em níveis moleculares que correlacionam COVID-19 com trombose. |
| MAXWELL, et al., 2020 | <i>Identification of key signaling pathways induced by SARS-CoV2 that underlie thrombosis and vascular injury in COVID-19 patients</i> | Revisão de Literatura | Análise do perfil de citocinas e mecanismos trombóticos resultantes da infecção por SARS-CoV-2. |
| KAO, K. et al, 2020 | <i>Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy</i> | Estudo de coorte | Os pacientes diagnosticados com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo que apresentaram Dano Alveolar Difuso (DAD) através da avaliação patológica apresentaram desfechos piores quando comparados com aqueles que não apresentaram. |
| ARROSSI; FAVER, 2020 | <i>The pulmonary pathology of COVID-19</i> | Revisão de Literatura | Um aumento de pesquisas <i>post-mortem</i> tem apontado o dano alveolar difuso como a principal causa da lesão pulmonar em pacientes que contraíram Covid-19. |
| CARSANA, et al., 2020 | <i>Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study</i> | Estudo multicêntrico | O dano alveolar difuso causa congestão capilar, necrose de pneumócitos, formação de membrana hialina, edema intersticial e intra alveolar, hiperplasia de pneumócitos tipo 2 e metaplasia escamosa. |

| | | | |
|---|--|------------------|--|
| PEREIRA DE GODOY, J. M. <i>et al</i> , 2022 | <i>Increased prevalence of deep vein thrombosis and mortality in patients with Covid-19 at a referral center in Brazil</i> | Ensaio clínico | A pesquisa valida a hipótese que trombose venosa está associada à alta mortalidade. |
| NIE, <i>et al.</i> , 2021 | <i>Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies</i> | Ensaio clínico | O estudo realizou uma investigação das proteínas envolvidas na patogênese molecular da Infecção por SARS-CoV-2 e oferece pistas para futura terapêutica. |
| D'ONOFRIO, V. <i>et al.</i> , 2022 | <i>Studying the clinical, radiological, histological, microbiological, and immunological evolution during the different COVID-19 disease stages using minimal invasive autopsy</i> | Estudo de coorte | As características clínicas, radiológicas, histológicas e imunológicas variam entre pacientes que falecem em diferentes estágios da doença COVID-19. A necessidade de uma abordagem personalizada é evidenciada pelas características distintas apresentadas durante os diferentes estágios da doença. |

DISCUSSÃO

Dano Alveolar Difuso (DAD)

Um número cada vez maior de estudos *post-mortem* tem classificado o dano alveolar difuso (DAD) como a principal causa de lesão pulmonar em pacientes com COVID-19 (ARROSSI; FARVER, 2020). Segundo Konopka e colaboradores (2020), o dano alveolar difuso é a primeira manifestação histológica de doença pulmonar severa na COVID-19 em pacientes que morreram no hospital e na comunidade. Esta alteração está presente em todos os estágios da doença, podendo ser encontrada

mesmo em pacientes que não foram hospitalizados, juntamente com a presença de pneumócitos atípicos (POLAK *et al.*, 2020).

O DAD é uma alteração histopatológica que possui diferentes achados a depender do tempo de evolução, podendo ser dividido em duas fases, uma fase aguda inicial e uma fase organizacional tardia. A fase aguda consiste em congestão vascular, edema dos septos alveolares e presença de exsudato fibrinoso nos espaços alveolares e nas membranas hialinas. Já a fase organizacional é marcada pela hiperplasia dos pneumócitos tipo II e pela fibrose do interstício alveolar (ARROSSI; FARVER, 2020). Assim sendo o DAD causa injúria pulmonar, resultando clinicamente na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (VASQUEZ-BONILLA *et al.*, 2020).

Durante a fase aguda do DAD, a congestão pulmonar causada pode levar ao surgimento de trombose vascular, devido ao dano causado à barreira capilar alveolar e a consequente ativação da cascata inflamatória e dos mecanismos de reparação. Entretanto, diferentemente do que é observado em casos de SARS, nos casos de COVID-19, os trombos nem sempre estão localizados em áreas acometidas pelo DAD. Esse fato pode explicar porque os índices de trombose em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são mais altos do que os encontrados em pacientes com outras infecções pulmonares (BORCZUK *et al.*, 2020).

A fase organizacional do DAD só foi encontrada nos pulmões de pacientes hospitalizados, o que indica que as alterações pulmonares estiveram presentes por um longo período antes de causarem complicações. Além disso, as semelhanças morfológicas nos casos agudos de DAD permitem afirmar que os danos foram causados pelo próprio vírus, e não por terapias medicamentosas (KONOPKA *et al.*, 2020). Esses resultados também foram encontrados por Mohanty *et al.*, (2020) que ao comparar pulmões de pacientes que receberam uso de ventilação mecânica com os que não receberam notou as mesmas alterações em ambos os grupos.

Ademais, pacientes que estiveram doentes por longos períodos antes de falecerem apresentavam infiltrado inflamatório proeminente e depósito intersticial de colágeno, já pacientes que receberam ventilação intensiva apresentavam hiperplasia e metaplasia dos pneumócitos, além de fibrose intersticial mais pronunciada (KOMMOSS *et al.*, 2020).

Estudos realizados por Kao *et al.*, (2015) revelam que a presença de DAD aumenta os índices de mortalidade em pacientes com SDRA, isso se deve ao fato de que pacientes com DAD possuem cinco vezes mais chances de desenvolver hipoxemia refratária do que pacientes sem a alteração (CARDINAL-FERNÁNDEZ *et al.*, 2017).

Ademais, estudos realizados por D'ONOFRIO *et al.*, verificaram que os pacientes com doença pulmonar leve a moderada por COVID-19 apresentaram menos opacidade em vidro fosco, fibrose e pavimentação em mosaico na tomografia de tórax, além de não apresentaram DAD nas biópsias pulmonares e possuírem uma resposta de citocinas menos pronunciada em comparação com aqueles que apresentavam doença crítica grave. Adicionalmente, a fase aguda precoce da DAD foi observada em pacientes com COVID-19 grave, enquanto a fase organizacional estava ausente em pacientes críticos e com doença pós-aguda. Os pacientes com doença leve à moderada, apresentaram menores disfunções patológicas pelo fato de possuírem uma resposta imunológica adequada e, portanto, menor mortalidade. Por outro lado, aqueles com doença crítica apresentaram extensas alterações pulmonares, refletindo uma resposta imunológica exagerada, o que resultou em uma alta taxa de mortalidade relacionada à pneumonia por COVID-19.

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

A síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é identificada como uma grande adversidade clínica na medicina respiratória em todo o mundo e exibe uma alta mortalidade e morbidade. Trata-se de uma condição clinicamente determinada como o resultado de danos pulmonares e não pulmonares (CONFALONIERI; SALTON; FABIANO, 2017). A patogênese da SDRA é altamente complexa, com múltiplas condições que levam a lesões graves nos pulmões e disseminação do vírus para vários outros órgãos (GU; KORTEWEG, 2007).

A SDRA é caracterizada principalmente por uma hipoxemia refratária, difícil de ser corrigida pela oxigenoterapia convencional, (MA, *et al.*, 2020) e pela presença de opacidades bilaterais nas imagens de tórax que não são explicadas pelo aparecimento de insuficiência cardíaca ou sobrecarga de volume (FORCE *et al.*, 2012). Ela ocorre

como resultado de uma resposta inflamatória sistêmica aguda (LI; MA, 2020) e sua patologia é marcada por uma forma grave de lesão inflamatória, consequente de um aumento da permeabilidade vascular pulmonar, deposição hialina sobre os pulmões, alargamento dos interstícios, edema e proliferação de fibroblastos (GIBSON; QIN; PUAH, 2020).

Sabe-se que a patogênese da SDRA em pacientes infectados envolve a combinação da resposta imunológica individual com fatores variáveis do hospedeiro que determinará se o paciente desenvolverá pneumonia grave e SDRA (HENDRICKSON; MATTHAY, 2013). Os vírus respiratórios possuem perfis de citocinas que variam entre si, mas a atuação no sistema imune inato e adaptativo converge em uma mesma via final, que resulta na marca da patogênese da SDRA, o dano alveolar difuso (WANG, 2015). O desenvolvimento da síndrome pelo vírus ocorre possivelmente pela da ativação imunológica descontrolada, a chamada “tempestade de citocinas” (ASSELAH *et al.*, 2020), apresentando uma produção local e sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) 6, fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-1 β (CHEN *et al.*, 2020).

O aumento das citocinas pró-inflamatórias resulta em uma abundância de macrófagos, neutrófilos e células T que percorrem da circulação para o pulmão, destruindo as interações celulares resultando em casos graves de SDRA (RAGAB *et al.*, 2020). Além disso, a síndrome possui um componente fibroproliferativo consequente aos níveis excessivos de citocinas, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio (HUPPERT; MATTHAY; WARE, 2019). Essas descobertas sugerem que os pacientes que possuem SDRA e COVID-19 grave dispõem de uma baixa resposta anti-inflamatória que favorece o dano inflamatório excessivo (RAGAB *et al.*, 2020). O fluxograma a seguir (Figura 02) sintetiza os mecanismos de desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

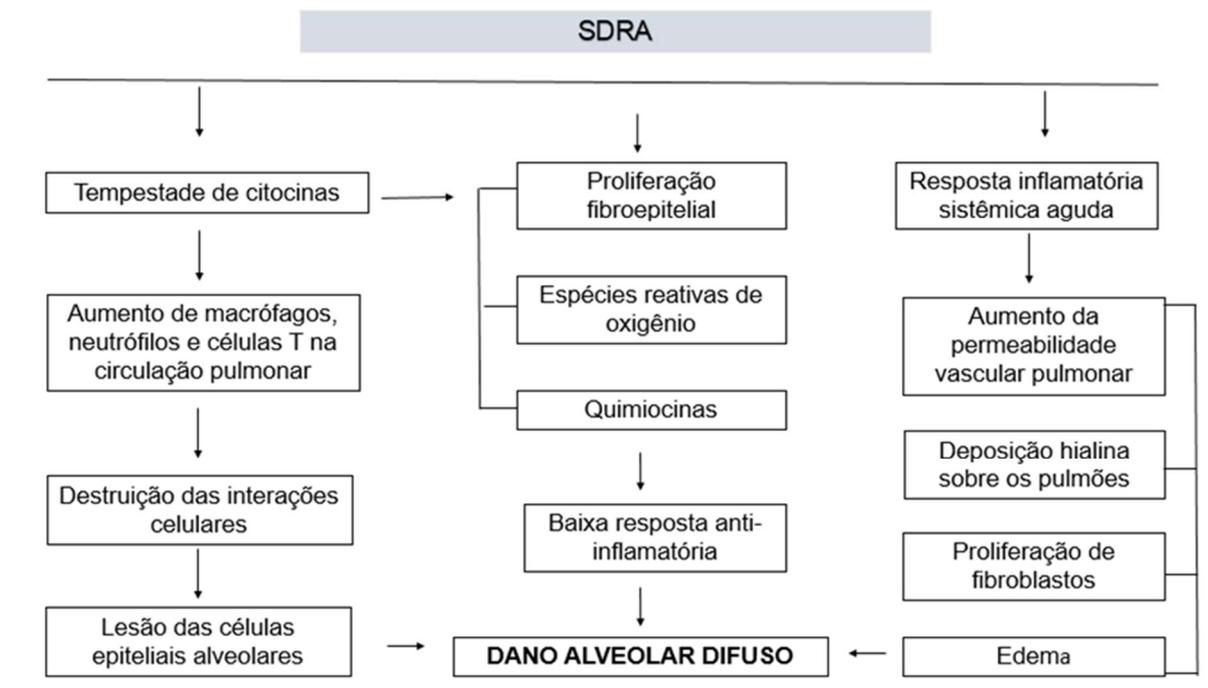
A lesão das células epiteliais alveolares foi a principal marca da SDRA relacionada ao COVID-19 (LI; MA, 2020). A destruição em grande escala das células epiteliais e endoteliais pulmonares estimula a apoptose (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017) que leva a alterações nas junções celulares no tecido alveolar, intensifica a permeabilidade vascular e, por fim, resulta no vazamento de fluido alveolar (HUPPERT; MATTHAY; WARE, 2019). Tais modificações patológicas

umentam as distâncias de difusão de oxigênio e dióxido de carbono, ocasionando uma relação ventilação-perfusão insuficiente, além de gerar anomalias nos espaços alveolares, interstício e vasos pulmonares e contribui para a infiltração difusa que reduz a complacência pulmonar (MAVEDDAT *et al.*, 2020).

Compreendemos que a SDRA ocorre devido a uma desregulação de citocinas inflamatórias. A síndrome faz com que ocorra um aumento das citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que estão associadas com perda celular, inflamação e extenso dano pulmonar (LI, 2006). Nesse sentido, é conhecido que a COVID-19 é marcada por uma desregulação do sistema imunológico e uma elevação significativa das citocinas. Assim, gerando uma resposta imune exacerbada, o qual desafia a integridade do tecido, podemos observar a concomitância da COVID-19 com situações como SDRA, falência de múltiplos órgãos e até mesmo a morte (HUANG *et al.*, 2020).

Considerando o presente cenário pandêmico podendo levar a comorbidades fatais, nota-se a necessidade de compreensão completa das características da SDRA relacionada ao COVID-19. No entanto, devido à emergência viral, até então possuímos um conhecimento limitado em relação ao SARS-CoV-2, sendo ao nosso alcance continuarmos com rigorosas medidas de controle da infecção para prevenir a propagação do vírus e diminuir as comorbidades, tal como a síndrome do desconforto respiratório grave.

Figura 02. Mecanismos de desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.



Alterações nos Pneumócitos Tipo II

Estudos *post-mortem* têm encontrado evidências de alterações em pneumócitos tipo II nas infecções por COVID-19. Segundo Carsana *et al.* (2020) essas células se mostravam hiperplasiadas e com presença de atipias, inclusive, foi detectado descamação de pneumócitos associada a dano alveolar difuso e edema em pacientes vítimas do SARS-CoV-2.

Diversos estudos confirmaram a presença do novo coronavírus em pneumócitos tipo II, também chamados de células AT2. Essas células apresentam a enzima conversora de angiotensina 2, representada pela sigla ACE2, que foi identificada como sendo o receptor funcional do SARS-CoV-2, permitindo que o vírus entre nas células com o auxílio da proteína *spike* (S), que permite essa entrada por meio de sua ligação com o receptor da ACE2 e com o SARS-CoV-2 (YI; CECCHINI; BOIS, 2020) (HE; WONG, 2021).

Segundo Borczuck *et al.* (2020), a presença do vírus nas células AT2 pode explicar a hiperplasia destas células, presença de fibroblastos, de pneumonia em

organização e de metaplasia escamosa. Além disso, as células AT2 funcionam como células progenitoras do epitélio pulmonar, assim sendo, quando alteradas, irão originar outras células atípicas. Esse fato explica outro achado patológico comum, a presença de células epiteliais com citoplasma anormalmente aumentado e com mais de um núcleo em seu interior (BUSSANI *et al.* 2020).

Ademais, as células AT2 são multipotentes, sendo responsáveis pela recuperação do epitélio alveolar após injúria. Entretanto, o SARS-CoV-2 causa uma redução significativa na quantidade dessas células, o que reduz de forma significativa a capacidade de recuperação epitelial (CHUGH *et al.*, 2021). Além disso, as novas células epiteliais produzidas também possuem receptores ACE2, o que as torna vulneráveis à infecção pelo vírus, dificultando ainda mais a regeneração epitelial e a recuperação total do organismo após a doença (VALYAEVA *et al.*, 2020). É importante relatar que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) também age em outros órgãos do corpo, como artérias, coração, rins e intestino (HARDENBERG; LUFT, 2020).

Alterações trombóticas

A associação entre COVID-19 e trombose tem despertando o interesse na comunidade científica. Ainda que seja uma doença predominantemente respiratória, várias apresentações não respiratórias estão sendo manifestadas nos pacientes visto que, o vírus aumenta o risco de eventos tromboembólicos arteriais e venosos. A intensa associação entre COVID-19 e coagulopatias levantaram possibilidades de que existem várias vias moleculares que se desregulam e contribuem para a formação de trombos (ALI; SPINLER, 2020).

Atualmente, os ensaios clínicos mostraram que a embolia pulmonar (EP) e a trombose venosa profunda (TEP) são as ocorrências trombóticas mais recorrentes observadas (HANFF *et al.*, 2020). Esses distúrbios comumente se associam à alta mortalidade da doença e à falência múltipla de órgãos (MCFADYEN; STEVENS; PETER, 2020). Existem diversos gatilhos encarregados na progressão da coagulopatia por COVID-19. Tal estado de hipercoagulabilidade é marcado por estase, hipóxia, superexpressão de fator tecidual, disfunção endotelial com posterior

ausência do potencial antitrombótico (CHAN; WEITZ, 2020) e ativação plaquetária (LEVI *et al.*, 2020)

Podemos considerar a coagulopatia vascular por COVID-19 um efeito “golpe duplo”, uma vez que aumenta de forma sinérgica o risco de eventos trombóticos (ALI; SPINLER, 2020) ao desregular o sistema renina-angiotensina-aldosterona e desequilibrar a resposta imunológica, aumentando a expressão das vias inflamatórias (LEVI; VAN DER POLL, 2010). A hiperinflamação tecidual resulta na formação de fator tecidual em abundância, somado a uma redução da fibrinólise. Esses são mecanismos propostos da trombose induzida por COVID-19 (BIKDELI, *et al.*, 2020).

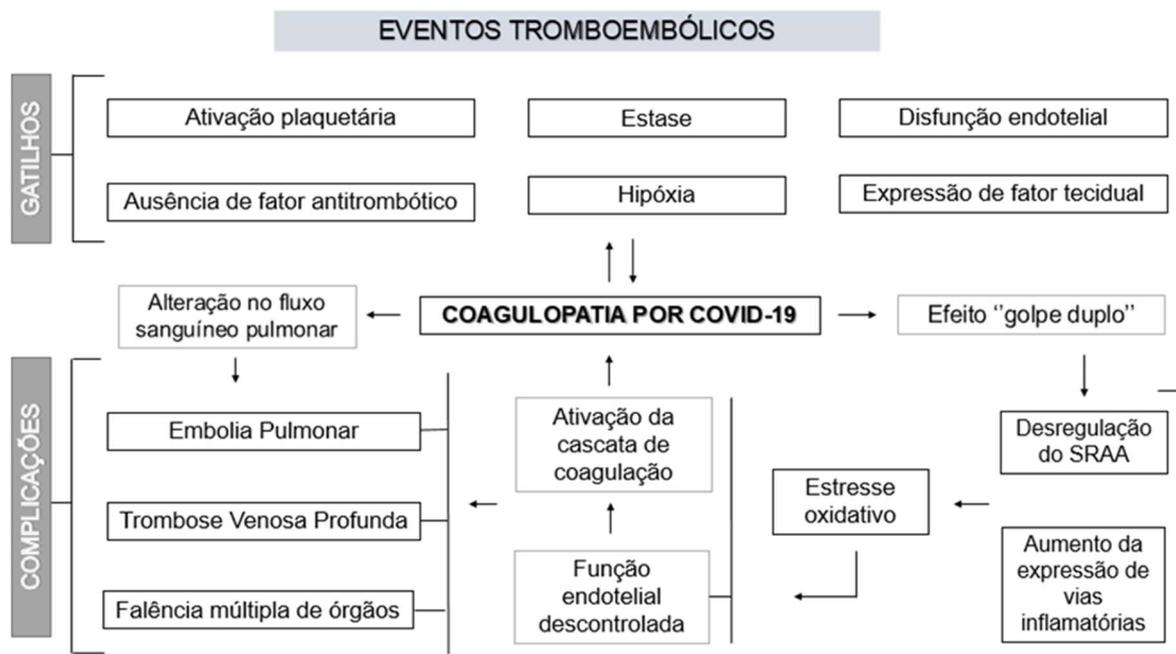
O SARS-CoV2 une-se às células humanas ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (OU *et al.*, 2020). A ECA2 possui fortes funções biológicas no sistema cardiovascular (DONOGHUE *et al.*, 2020) e possui como principal função ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (TURNER; HISCOX; HOOPER, 2004). Esse quando desregulado é um potente mediador de danos em razão de ser capaz de produzir destruição endotelial por estresse oxidativo através da liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO) (MEHTA; GRIENDLING, 2007). Além disso, outros sistemas também se associam ao dano endotelial, dado a expressão de moléculas e receptores pró-trombóticos, como as P- selectinas (MARTIN *et al.*, 2007), angiopoetina-2 (LEEBEEK; EIKENBOOM, 2016) e endotelina-1 (VANHOUTTE, *et al.*, 2017).

A descrição inicial de COVID-19 como uma pneumonite contém o entendimento de uma função endotelial descontrolada. O endotélio deteriorado pode auxiliar no acúmulo de líquido e de proteínas no espaço alveolar (LIBBY; LUSCHER, 2020). Na COVID-19 ocorre a destruição do endotélio e como consequência a ativação da cascata de coagulação. Essas respostas pioram a oxigenação, contribuem para a hipóxia local e resultam em um *feedback* positivo para a formação de um trombo (MCGONAGLE *et al.*, 2020). Além disso, a inflamação crônica do endotélio está envolvida na fisiopatologia das doenças cardiovasculares e metabólicas (COSTA, 2020). Desse modo, a disfunção endotelial resulta em maior extravasamento de leucócitos, induzindo um estado de hipercoagulabilidade e redução na ação fibrinolítica e contribui, então, para o desenvolvimento da COVID-19 grave (LLITJOS *et al.*, 2020).

Por meio de uma tempestade de citocinas o organismo sofre uma neutrofilia (MAXWELL *et al.*, 2021). As NETS (netoses) são estruturas desprendidas dos neutrófilos que possuem cromatina nuclear ligada a histonas e proteínas granulares. Diversos estudos sugerem que as netoses são encarregadas de uma nova forma de morte celular, diferente da apoptose (REMIJSEN *et al.*, 2011). Sendo assim, no contexto da COVID-19 sugeriu-se que as NETS estão relacionadas a danos aos órgãos e a mortalidade observada em casos graves (BARNES *et al.*, 2020), uma vez que são pró-coagulantes, criando um meio pró-trombótico, e juntamente ativam o sistema complemento (MAXWELL *et al.*, 2021).

Em resumo, o fluxograma abaixo (Figura 03) associa os mecanismos de desenvolvimento de eventos tromboembólicos na COVID-19. A alta taxa de trombose pulmonar associada ao COVID-19 apresenta-se na convergência de diversos processos, entre os quais encontramos uma acentuada inflamação endotelial e alteração do fluxo sanguíneo pulmonar, que modifica a tríade de Virchow (KLOK *et al.*, 2020). Os pulmões são o local de trombose mais comumente observado. A realização de testes de D-dímero é uma ferramenta que alerta sobre a presença de trombose, o que torna a possibilidade de triagem periódica um instrumento fundamental para monitoramento de tal achado. Além disso, as estratégias antitrombóticas têm como alvo efetivo as plaquetas e a cascata de coagulação, logo, as drogas anticoagulantes e antiplaquetárias são terapêuticas utilizadas na prevenção da trombose pulmonar. (PEREIRA DE GODOY, J. M. *et al.*, 2022). Porém, há uma riqueza de informações clínicas que demonstram mecanismos distintos predominando na coagulopatia da COVID-19. Portanto, são necessários uma maior qualidade de investigações para entendermos em totalidade a interação do vírus com a doença trombótica. À medida que o reconhecimento das complicações trombóticas aumenta, mais diretrizes surgem na sua prevenção, manejo e adequação com alvos terapêuticos.

Figura 03. Mecanismo de desenvolvimento de eventos tromboembólicos na COVID-19



Angiogênese

A busca pela compreensão do processo de angiogênese é um importante fator para a fisiopatologia da Covid-19. Visto que falência respiratória progressiva é a principal causa de óbito nos pacientes acometidos, estudos buscam alterações morfológicas e moleculares em pulmões atingidos por essa doença, sendo a angiogênese uma destas (ACKERMANN *et al.*, 2020). Neste contexto, dano alveolar difuso e trombos são as lesões histopatológicas pulmonares mais comuns relatadas em pacientes com COVID-19 grave (PÉREZ-MIES *et al.*, 2021). Como resultado das lesões mencionadas, desenvolve-se isquemia do tecido pulmonar, que desencadeia angiogênese e potencial hiperplasia de células endoteliais. Portanto, a angiogênese pode ser um mecanismo de resgate para minimizar a isquemia (TEUWEN *et al.*, 2020).

A angiogênese anormal resulta de uma coagulação inadequada. Estudos de Nie, *et al.*, (2021) demonstraram a formação de microtrombos no pulmão, rim e veias dos membros inferiores nos pacientes com COVID-19. A formação de microtrombos ocorre devido ao desequilíbrio entre os sistemas de coagulação e fibrinolítico (PALTA,

et al., 2014). Além disso, Nie, *et al.*, (2021) identificaram proteínas envolvidas nesses sistemas que estavam desreguladas nos pacientes com COVID-19, incluindo os fatores de coagulação protrombina (F2), XI, XII e XIIIa (F11, F12 e F13A1), o que pode contribuir para os distúrbios de coagulação.

A infecção por SARS-CoV-2 gera inflamação angiocêntrica na falência respiratória, com um maior número de células endoteliais ACE2 (receptor da enzima conversora de angiotensina) (ACKERMANN *et al.*, 2020). A hipóxia mostra-se como o gatilho mais eminente de fatores de transcrição que ativam a angiogênese, como o fator 1 α induzível por hipóxia (HIF-1 α). Isso, por sua vez, induz a expressão de alguns fatores pró-angiogênicos, sendo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) o mais importante (NOROOZNEZHAD; MANSOURI, 2021). Corroborando essas afirmações, Pine *et al.*, (2020) demonstraram que marcadores de angiogênese (VEGF-A, PDGF-AA e PDGF-AB / BB) foram elevados em pacientes hospitalizados com infecção não crítica por COVID-19, enquanto marcadores de lesão endotelial (angiopoietina-2, FLT-3L, PAI-1) estavam elevados em pacientes com infecção crítica por COVID-19.

Um estudo com objetivo de detalhar o processo de angiogênese na Covid-19 demonstrou que a vasculatura pulmonar de indivíduos com Covid-19 possui maiores níveis de angiogênese intussusceptiva em comparação a indivíduos com Influenza (ACKERMANN *et al.*, 2020). O VEGF e seus receptores são reguladores essenciais da angiogênese e da função de barreira. A característica que distingue a angiogênese intussusceptiva é a formação de um pilar intussusceptivo, uma microestrutura cilíndrica que abrange o lúmen de pequenos vasos e capilares. A extensão deste pilar parece ser um mecanismo para a criação de dois lúmens a partir de um único vaso, possibilitando a formação de neovasos (SMADJA *et al.*, 2020).

Assim, a angiogênese na Covid-19 é provavelmente decorrente de uma combinação de fatores, como hipóxia, fatores induzidos por esta, bem como outros mediadores como o VEGF e via das angiopoietinas, além da hiperinflamação. Dados sugerem que níveis elevados de angiopoietinas e VEGF em pacientes com Covid-19 indicam desfechos adversos na evolução da doença. Especialmente devido às complicações de longo prazo ainda incertas da Covid-19, estudos adicionais devem melhor investigar a contribuição da inflamação gerada pela Covid-19 para a

angiogênese e microangiopatia trombótica, além de esclarecer a relação entre angiogênese intussusceptiva e isquemia, a fim de estabelecer as razões do aumento da morbidade e mortalidade de Covid-19 em pacientes com tais alterações. (ACKERMANN *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base neste estudo, é possível alcançar um maior conhecimento acerca das alterações histopatológicas mais comuns da COVID-19 e suas repercussões clínicas.

Além disso, podemos compreender melhor como a complexidade da imunorregulação na COVID-19 pode contribuir para a elucidação da patogênese da doença. Por se tratar de um distúrbio marcado por um estado hiperinflamatório e por uma desregulação de diversas vias moleculares, entende-se que suas manifestações podem resultar em múltiplas condições que levam a lesões graves nos pulmões e diferentes órgãos.

No mais, a fisiopatologia da COVID-19 e seus mecanismos de ação não são completamente esclarecidos, portanto, é de extrema importância um maior entendimento dos seus aspectos para a elaboração de terapêuticas, a fim de propiciar a redução da morbimortalidade da doença.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, M. *et al.* Inflammation and intussusceptive angiogenesis in COVID-19: everything in and out of flow. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 5, p. 2003147, 2020.

ACKERMANN, M. *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 2, p. 120-128, 2020.

ALI, M. A.; SPINLER, S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 31, n. 3, p. 143-160, 2021.

ARROSSI, A. V.; FARVER, C. The pulmonary pathology of COVID-19. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, 2020.

ASSELAH, T. *et al.* COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. **Journal of hepatology**, v. 74, n. 1, p. 168-184, 2021.

BARNES, B. J. *et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 6, 2020.

BIKDELI, B. *et al.* COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American college of cardiology**, v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.

BORCZUK, A. C. *et al.* COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York city. **Modern Pathology**, v. 33, n. 11, p. 2156-2168, 2020.

BUSSANI, R. *et al.* Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. **Ebiomedicine**, v. 61, p. 103104, 2020.

CAMPOS, N. G.; COSTA, R. F. Alterações pulmonares causadas pelo novo Coronavírus (COVID-19) e o uso da ventilação mecânica invasiva. **Journal Of Health & Biological Sciences**, Fortaleza, v. 8, n. 1, p. 1, 2020.

CARDINAL-FERNÁNDEZ, P. *et al.* Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. 6, p. 844-850, 2017.

CARSANA, L. *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 10, p. 1135-1140, 2020.

CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. In: **Seminars in Immunopathology**. Springer Berlin Heidelberg, p. 529-539, 2017.

CHAN, N. C.; WEITZ, J. I. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 136, n. 4, p. 381-383, 2020.

CHEN, G. *et al.* Características clínicas e imunológicas da doença coronavírus grave e moderada 2019. **The Journal of Clinical Research**, v. 130, n. 5, p. 2620-2629, 2020.

CHUGH, R. M. *et al.* Experimental Models to Study COVID-19 Effect in Stem Cells. **Cells**, v. 10, n. 1, p. 91, 2021.

CONFALONIERI, M.; SALTON, F.; FABIANO, F. Acute respiratory distress syndrome. **European Respiratory Review**, v. 26, n. 144, 2017.

CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.

COSTA, I. B. S. S. *et al.* The heart and COVID-19: what cardiologists need to know. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 805-816, 2020.

DIAS, V. M. C. H. *et al.* Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. **Journal of Infection Control**, Santa Cruz do Sul, v. 09, n.2, p. 1-20, 2020.

D'ONOFRIO, V. *et al.* Studying the clinical, radiological, histological, microbiological, and immunological evolution during the different COVID-19 disease stages using minimal invasive autopsy. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 1360, 2022.

DONOGHUE, M. *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme–related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circulation Research**, v. 87, n. 5, p. e1-e9, 2000.

FORCE, ARDS Definition Task *et al.* Acute respiratory distress syndrome. **Jama**, v. 307, n. 23, p. 2526-2533, 2012.

GIBSON, P. G; QIN, L.; PUAH, S. H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. **Med J Aust**, v. 213, n. 02, p. 54-56, 2020.

GU, J.; KORTEWEG, C. Patologia e patogênese da síndrome respiratória aguda grave. **The American Journal of Pathology**, v. 170, n. 04, p. 1136-1147, 2007.

HANFF, T C. *et al.* Thrombosis in COVID-19. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 12, p. 1578-1589, 2020.

HARDENBERG, J. B.; LUFT, F. C. Covid-19, ACE2 and the kidney. **Acta Physiologica**, v. 230, n. 01, 2020.

HE, L. *et al.* Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 210, n. 3, p. 288-297, 2006.

HE, S.; WONG, S. W.K. Statistical challenges in the analysis of sequence and structure data for the COVID-19 spike protein. **Department of Statistics And Actuarial Science, University Of Waterloo**, v. 6, n. 8, p. 1-21, 2021.

HENDRICKSON, C. M.; MATTHAY, M. A. Patógenos virais e lesão pulmonar aguda: investigações inspiradas na epidemia de SARS e na pandemia de influenza H1N1 de 2009. In: **Seminários em medicina respiratória e terapia intensiva. Thieme Medical Publishers**. p. 475, 2013.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HUPPERT, L. A.; MATTHAY, M. A.; WARE, L. B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. In: **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. Thieme Medical Publishers, vol. 40, n. 1, p. 031-039, 2019.

KAO, K. *et al.* Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 1-19, 2015.

KLOK, F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145-147, 2020.

KOMMOSS, F. K. F. *et al.* The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage: Mechanistic and Therapeutic Implications. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 117, n. 29-30, p. 500, 2020.

KONOPKA, K. E. *et al.* Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. **Histopathology**, v. 77, n. 04, p. 570-578, 2020.

KWEE, T. C.; KWEE, R. M. Chest CT in COVID-19: what the radiologist needs to know. **Radiographics**, v. 40, n. 7, p. 1848-1865, 2020.

LANA, R. M. *et al.* Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 3, p. e00019620, 2020.

LEEBEEK, F. W. G; EIKENBOOM, J. C. J. Von Willebrand's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 21, p. 2067-2080, 2016.

LEVI, M. *et al.* Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **The Lancet Haematology**, v. 07, n. 6, p. e438-e440, 2020.

LEVI, M.; VAN DER POLL, T. Inflammation and coagulation. **Critical care medicine**, v. 38, p. S26-S34, 2010.

LI, X.; MA, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS?. **Critical Care**, v. 24, p. 1-5, 2020.

LIBBY, P.; LÜSCHER, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **European heart journal**, v. 41, n. 32, p. 3038-3044, 2020.

LLITJOS, J. *et al.* High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1743-1746, 2020.

LOUREIRO, C. M. C. *et al.* Alterações Pulmonares na COVID-19. **Revista Científica, Bahia**, v. 4, n. 2, p. 90-91, 2020.

MA, X. *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 26, p. e925364-1 -e925364-10, 2020.

MAXWELL, A. J. *et al.* Identification of key signaling pathways induced by SARS-CoV2 that underlie thrombosis and vascular injury in COVID-19 patients. **Journal of leukocyte biology**, v. 109, n. 1, p. 35-47, 2021.

MCGONAGLE, D. *et al.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. **The Lancet Rheumatology**, v. 2, n. 7, p. e437-e445, 2020.

MCFADYEN, J. D.; STEVENS, H.; PETER, K. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. **Circulation Research**, v. 127, n. 4, p. 571-587, 2020.

MARTIN, J. *et al.* The dialogue between endothelial cells and monocytes/macrophages in vascular syndromes. **Current Pharmaceutical Design**, v. 13, n. 17, p. 1751-1759, 2007.

MAVEDDAT, A. *et al.* Severe acute respiratory distress syndrome secondary to coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **The International Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 11, n. 4, p. 157, 2020.

MEHTA, P. K.; GRIENDLING, K. K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 292, n. 1, p. C82-C97, 2007.

MOHANTY, S. K. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) – anatomic pathology perspective on current knowledge. **Diagnostic Pathology**, v. 15, n. 1, p. 105924, 2020.

NIE, X. *et al.* Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. **Cell**, v. 184, n. 3, p. 775-791, 2021.

NOROOZNEZHAD, A. H.; MANSOURI, K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Microvascular Research**, v. 137, p. 104188, 2021.

OU, X. *et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2020.

PALTA, Sanjeev; SAROA, Richa; PALTA, Anshu. Overview of the coagulation system. **Indian journal of anaesthesia**, v. 58, n. 5, p. 515, 2014.

PANIGADA, M. *et al.* Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1738-1742, 2020.

PÉREZ-MIES, B. *et al.* Pulmonary vascular proliferation in patients with severe COVID-19: an autopsy study. **Thorax**, v. 5, n. 8, p. 216-220, 2021.

PEREIRA DE GODOY, J. M. *et al.* Increased prevalence of deep vein thrombosis and mortality in patients with Covid-19 at a referral center in Brazil. **Phlebology**, v. 37, n. 1, p. 21-25, 2022.

PIMENTEL, R. M. M. *et al.* The dissemination of COVID-19: an expectant and preventive role in global health. **Journal of Human Growth and Development**, v. 30, n. 1, p. 135-140, 2020.

PINE, A. B. *et al.* Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. **Pulmonary Circulation**, v. 10, n. 4, p. 2045894020966547, 2020.

POLAK, S. B. *et al.* A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. **Modern Pathology**, v. 33, n. 11, p. 2128-2138, 2020.

RAGAB, D. *et al.* The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1446, 2020.

REILLY, J. P.; CALFEE, C. S.; CHRISTIE, J. D. Acute respiratory distress syndrome phenotypes. In: **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**. Thieme Medical Publishers, vol. 40, n. 1, p. 19-30, 2019.

REMIJSEN, Q. *et al.* Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. **Cell Death & Differentiation**, v. 18, n. 4, p. 581-588, 2011.

SHEN, Z. *et al.* Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 713-720, 2020.

SILVA, C. C. *et al.* Covid-19: aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. 1-8, 2021.

SMADJA, D. M. *et al.* COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. **Angiogenesis**, v. 01, n. 28, p. 1-34, 2021.

TEUWEN, L. *et al.* COVID-19: the vasculature unleashed. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 7, p. 448-448, 2020.

TURNER, A. J.; HISCOX, J. A.; HOOPER, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 06, p. 291-294, 2004.

VANHOUTTE, P. M. *et al.* Endothelial dysfunction and vascular disease—a 30th anniversary update. **Acta Physiologica**, v. 219, n. 1, p. 22-96, 2017.

VALYAEVA, A. A. *et al.* Expression of SARS-CoV-2 entry factors in lung epithelial stem cells and its potential implications for COVID-19. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1772, 2020.

VASQUEZ-BONILLA, W. O. *et al.* A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. **Human Pathology**, v. 105, p. 74-83, 2020.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 03, p. 278-280, 2020.

WANG, R. *et al.* The role of C5a in acute lung injury induced by highly pathogenic viral infections. **Emerging microbes & infections**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2015.

YI, E. S.; CECCHINI, M. J.; BOIS, M. C. Pathologists in pursuit of the COVID-19 culprit. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 10, p. 1102-1103, 2020.