



**CURSO DE MEDICINA**

**ZÊNIA BOMFIM REIS ROCHA**

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES EM AUTÓPSIAS DE PACIENTES  
COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**SALVADOR**

**2022**

**ZÊNIA BOMFIM REIS ROCHA**

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES EM AUTÓPSIAS DE PACIENTES COM  
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública para aprovação parcial no 4º  
ano de Medicina.

Orientador: Victor Luiz Correia  
Nunes

**SALVADOR**

**2022**

**ZÊNIA BOMFIM REIS ROCHA**

**ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES EM AUTÓPSIAS DE PACIENTES COM  
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano  
de Medicina.

Data de aprovação: \_\_\_/ \_\_\_/ \_\_\_\_\_

Banca Examinadora

---

Victor Luiz Correia Nunes

Orientador / EBMSP

---

Caroline Alves Feitosa

Professora de Metodologia da Pesquisa III / EBMSP

---

Nome do 3º componente da banca

Titulação / Instituição

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos que o lerem. Aos que, como eu, sabem que jamais deixarão de aprender.

## **AGRADECIMENTOS**

Acima de tudo, agradeço a Deus: “Porque Dele, para Ele e por Ele, são todas as coisas (Romanos 11:36)”. Também agradeço aos meus pais, aos meus avós e ao meu irmão, pelas orações, por todo apoio, paciência e cuidado em todos os momentos, por me acalmarem nos momentos de estresse e me darem forças para continuar essa trajetória.

Gostaria de agradecer também ao meu orientador Victor Nunes. Obrigada pela pelas orientações, pela disponibilidade e pela oportunidade de aprender um pouco com o senhor. Definitivamente fez a diferença na minha vida acadêmica.

Agradecer a minha professora de metodologia da pesquisa, Caroline Feitosa, por acreditar no meu potencial, por todos os ensinamentos, pela paciência e brilhantismo na condução da matéria.

Também gostaria de agradecer aos meus amigos, Gabriela Malaquias, Camila, Valter, Isadora, Wize e Ana Flávia, por me ajudarem na conclusão desta etapa, ouvindo desabafos e me encorajando em diversos momentos nos quais precisei.

## RESUMO

**Introdução:** A COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, é responsável pela morte de milhões de pessoas ao redor do planeta. Quando surgiu, acreditava-se que o vírus acometia apenas o sistema respiratório, causando desconforto respiratório agudo grave. Atualmente, evidências demonstram que a doença causa um acometimento sistêmico, podendo causar diversos danos aos tecidos e causar sequelas que ainda estão sendo estudadas. Dentre os sistemas potencialmente acometidos pela infecção viral, tem-se o cardiovascular. Devido à dificuldade de realizar biópsias no tecido cardíaco de pacientes com COVID-19, os estudos em autópsias dos pacientes que faleceram em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2, permitem avaliar as possíveis alterações estruturais consequentes da infecção. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura com foco nas alterações macroscópicas e histopatológicas cardiovasculares encontradas nas autópsias de pacientes com COVID-19 como *causa mortis*. **Metodologia:** A revisão sistemática foi realizada utilizando o protocolo Prisma, com pesquisas na base de dados da PubMed/Medline, SciELO e Science Direct. Foram incluídos os relatos de casos publicados entre dezembro de 2019 a setembro de 2021. O questionário produzido pelo Instituto Joanna Briggs foi utilizado para avaliar criticamente a qualidade dos artigos. **Resultados:** A busca resultou em 1.188 artigos dos quais 40 preencheram os critérios de inclusão, totalizando 831 casos relatados. Dentre as técnicas de autópsia utilizada, 5 (12,5%) artigos realizaram a autópsia minimamente invasiva, 22 (55%) realizaram a autópsia completa e 13 (32,5%) estudos realizaram autópsias de órgãos específicos, incluindo o coração. Nos achados histopatológicos, verificou-se uma prevalência da cardiomegalia (n= 168, 20,2%) e hipertrofia dos miócitos (n = 180; 21,6%) como achados macro e microscópicos respectivamente. A presença do vírus foi identificada em 125 tecidos cardíacos, porém a miocardite não foi um achado frequente nesta revisão, estando presente em apenas 30 pacientes (3,6%). **Conclusão:** O vírus SARS-CoV-2 é capaz de infectar o tecido cardíaco, porém a miocardite consequente da lesão direta ao tecido pelo vírus não foi um achado frequente. Os demais achados das autópsias podem ter sido consequentes à infecção ou decorrentes de comorbidades prévias dos indivíduos. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da COVID-19 e sua relação com o sistema cardiovascular se faz necessária.

**Palavras-chave:** COVID-19, autópsias, coração, SARS-CoV-2, Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Background:** COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, is responsible for millions of deaths around the planet. At first, it was believed that the virus only injured the respiratory system, causing severe acute respiratory distress. Currently, evidence shows that the disease causes a systemic involvement, which can cause several tissue damage and sequelae that are still being studied. Among the systems potentially affected by viral infection, there is the cardiovascular system. Due to the difficulty of performing biopsies on the heart tissue of patients with COVID-19, studies on autopsies of patients who died due to SARS-CoV-2 infection allow us to evaluate the possible structural changes resulting from the infection. **Aim:** To systematically review the literature focusing on the cardiovascular macroscopic and histopathological changes found in the autopsies of patients with COVID-19 as a cause of death. **Methods:** The systematic review was performed using the Prisma protocol, with searches in the PubMed/Medline, SciELO and Science Direct databases. Case reports published between December 2019 and September 2021 were included. The questionnaire produced by the Joanna Briggs Institute was used to critically assess the quality of the articles. **Results:** The search resulted in 1.188 articles, of which 40 met the inclusion criteria, totalling 831 reported cases. Among the autopsy techniques, 5 (12.5%) articles performed a minimally invasive autopsy, 22 (55%) performed a complete autopsy, and 13 (32.5%) studies performed autopsies on specific organs, including the heart. In the histopathological findings, there was a prevalence of cardiomegaly (n=168, 20.2%) and myocyte hypertrophy (n=180; 21.6%) as macro and microscopic findings, respectively. The presence of the virus was identified in 125 cardiac tissues, but myocarditis was not a frequent finding in this review, only present in 30 patients (3.6%). **Conclusion:** The SARS-CoV-2 virus is capable of infecting cardiac tissue, but myocarditis resulting from direct tissue injury by the virus was not a frequent finding. The other autopsy findings may have been consequential to the infection or due to previous comorbidities of the individuals. Thus, a better understanding of pathophysiology of COVID-19 and its involvement with the cardiovascular system is needed.

**Keywords:** COVID-19, autopsies, heart, SARS-CoV-2, Systematic review.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1 Objetivo primário</b> .....	10
<b>2.2 Objetivos secundários</b> .....	10
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>11</b>
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1 Desenho de estudo</b> .....	16
<b>4.2 Estratégia de busca e pesquisa</b> .....	16
<b>4.3 Critérios de elegibilidade</b> .....	16
<b>4.4 Identificação e seleção dos estudos</b> .....	17
<b>4.5 Extração de dados e análise</b> .....	17
<b>4.6 Considerações éticas</b> .....	17
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>5.1 Estratégia de busca</b> .....	18
<b>5.2 Característica dos estudos</b> .....	19
<b>5.3 Características clínicas dos pacientes</b> .....	19
5.3.1 Comorbidades.....	19
5.3.2 Sintomas.....	19
5.3.3 Causa da morte .....	20
<b>5.4 Achados das autópsias</b> .....	20
5.4.1 Achados macroscópicos.....	20
5.4.2 Achados microscópicos .....	20
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>27</b>
<b>TABELA 1 - Características dos estudos incluídos na análise (n=40)</b> .....	<b>36</b>
<b>TABELA 2 - Dados clínicos dos pacientes dos estudos analisados</b> .....	<b>39</b>
<b>TABELA 3 - Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos</b> .....	<b>45</b>
<b>APÊNDICE A</b> .....	<b>52</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Com os primeiros sintomas documentados em dezembro de 2019 em Wuhan na China, o SARS-CoV-2, causador da doença por coronavírus - 2019 (COVID-19), é o responsável pela quinta pandemia documentada desde a gripe espanhola de 1918<sup>1,2</sup>. Diagnosticada inicialmente como uma pneumonia viral por causar sintomas como febre, tosse seca e dispneia, a COVID-19 foi caracterizada como pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde e acumulou mais de 147 milhões de casos e mais de 3 milhões de óbitos notificados mundialmente até o dia 27 de abril de 2021<sup>1</sup>.

SARS-CoV-2, o sétimo coronavírus identificado como causador de infecção em humanos, é transmitido principalmente por gotículas respiratórias e sua eficaz propagação se dá através do contato de uma pessoa saudável com partículas virais de uma pessoa infectada, esteja esta sintomática ou assintomática<sup>1,3-5</sup>. A maioria dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresenta-se assintomáticos ou com sintomas leves, porém alguns podem progredir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico e insuficiência de múltiplos órgãos com desfecho fatal<sup>6,7</sup>.

Embora acometa principalmente os pulmões, a COVID-19 é considerada uma doença sistêmica, capaz de alterar biomarcadores em alguns pacientes internados, tais como BNP (*Brain natriuretic peptide*), dímero D e troponina I, refletindo as lesões cardiovasculares presentes na doença<sup>8</sup>. Além desses marcadores, foram relatados dano miocárdico, choque e arritmias em pacientes internados em unidades de terapia intensiva<sup>8</sup>. Nas autópsias, os principais achados cardiovasculares já relatados foram: dilatação cardíaca, isquemia e microtrombos<sup>9</sup>.

As alterações histopatológicas cardiovasculares dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são observadas por meio das autópsias, porém tal procedimento promove um risco de contaminação aos profissionais responsáveis pela coleta do material para análise. Tendo em vista o risco biológico envolvido em tal procedimento, técnicas para reduzir a transmissão do vírus são utilizadas, tais como a autópsia minimamente invasiva e a utilização de coberturas a vácuo, de modo a conter os aerossóis produzidos durante tais procedimentos<sup>10,11</sup>.

Apesar dessas técnicas, poucos estudos foram publicados até o momento. Dentre estes, a maioria apresenta apenas relatos de alterações histopatológicas pulmonares presentes em

pacientes com COVID-19 que vieram a óbito. Além disso, novos estudos são necessários pois novas variantes estão surgindo, apresentando maior infectividade, transmissibilidade e, possivelmente, uma maior letalidade da doença<sup>12-14</sup>.

As autópsias realizadas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são importantes na busca de informações que podem impactar na saúde, tratamento e manejo dos pacientes internados e ainda podem confirmar achados laboratoriais e radiológicos, contribuindo para o diagnóstico preciso e para uma melhor compreensão dos mecanismos da doença<sup>2,9,10,15</sup>.

É, portanto, relevante reunir e sistematizar as evidências acerca das alterações macroscópicas e histopatológicas cardiovasculares de pacientes que foram a óbito por COVID-19. Este trabalho tem o potencial de contribuir com novas perspectivas acerca da fisiopatologia da COVID-19.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Revisar sistematicamente a literatura com foco nas alterações macroscópicas e histopatológicas cardiovasculares encontradas nas autópsias de pacientes com COVID-19 como *causa mortis*.

### **2.2 Objetivos secundários**

Descrever as alterações cardiovasculares nas autópsias e comparar as semelhanças e discordâncias presentes nos estudos;

Comparar as publicações quanto ao tipo do estudo, local de realização, amostra e técnica utilizada;

Avaliar a qualidade dos estudos selecionados.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

O primeiro coronavírus capaz de infectar humanos foi descoberto na década de 1960, causando uma infecção branda em trato respiratório, semelhante a um resfriado comum<sup>16</sup>. Os coronavírus (CoV) são vírus envelopados com RNA de fita positiva que constituem um gênero da família *Coronaviridae*. São capazes de infectar diversas espécies como camundongos, ratos, galinhas, perus, suínos, cães, gatos, coelhos, cavalos, gado e humanos<sup>3</sup>. Até o ano de 2020, sete coronavírus humanos (hCoV) foram identificados, porém apenas três são considerados altamente patogênicos e mortais: o agente causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), o da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e o SARS-CoV-2<sup>3</sup>.

O surto de SARS-CoV originou-se como uma pneumonia atípica na China em novembro de 2002<sup>3,17,18</sup>. O vírus espalhou-se por 29 países, atingindo principalmente os profissionais de saúde e, com uma taxa de letalidade de 10%, foi responsável pela morte de cerca de 774 pessoas<sup>19</sup>. Em julho de 2003, a epidemia foi contida após a interrupção da cadeia de transmissão viral na cidade de Taiwan, China<sup>3,17,18</sup>. Nas autópsias realizadas em pacientes infectados, houve uma prevalência patológica do dano alveolar difuso (DAD) nos pulmões e, dentre as alterações cardíacas, foram relatadas a presença de edema e atrofia das fibras miocárdicas<sup>14</sup>.

Os primeiros casos de MERS foram relatados em abril de 2012 na Jordânia e na Arábia Saudita e se espalhou rapidamente para países além do Oriente Médio (aproximadamente 27 países). Possui um alto índice de mortalidade (cerca de 36%), porém um menor índice de transmissão quando comparado ao SARS-CoV-2<sup>20</sup>. A infecção pelo MERS-CoV, assim como no SARS-CoV, pode causar síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico e insuficiência de múltiplos órgãos com desfecho fatal<sup>7</sup>. Poucas autópsias foram realizadas por motivos religiosos, culturais e para evitar a contaminação dos profissionais de saúde. Nas autópsias que foram publicadas, observaram-se alterações pulmonares como o DAD e evidências de pneumonia necrosante hemorrágica, porém poucas alterações cardíacas foram relatadas<sup>20,21</sup>.

Cerca de 7 anos após o surgimento da epidemia causada pelo MERS-CoV, um novo coronavírus humano foi identificado. Em dezembro de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, pacientes com febre, mal-estar, dispneia e tosse seca foram inicialmente diagnosticados com uma pneumonia viral<sup>1</sup>. Em janeiro de 2020, o vírus recém-descoberto foi temporariamente

denominado de novo coronavírus 2019 (2019-nCoV) pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a qual também nomeou oficialmente a doença causada por esse vírus como doença por coronavírus – 2019 (COVID-19). Após análises filogenéticas e taxonômicas feitas pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (*International Committee on Taxonomy of Viruses – ICTV*), foi oficializada a nomenclatura do novo vírus como SARS-CoV-2<sup>1</sup>.

A COVID-19 espalhou-se rapidamente para vários países e, em março de 2020, a pandemia foi declarada pela OMS. Considera-se que a transmissão inicial ocorreu através de uma fonte zoonótica no mercado atacadista de frutos do mar de Wuhan e propagou-se entre os humanos, principalmente por meio de gotículas respiratórias e contato direto com pessoas infectadas<sup>3,5</sup>.

Um dos mecanismos de entrada do vírus nas células humanas se dá através da ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) expressa principalmente nas células do tecido pulmonar e, em menor quantidade, em órgãos como coração, fígado, rins e trato gastrointestinal<sup>22</sup>. Dentro das células humanas, os vírus iniciam sua replicação com o maquinário da célula invadida, causando danos celulares diretos e indiretos por meio da ativação intensa do sistema imunológico do hospedeiro, causando os sintomas apresentados pelos pacientes com COVID-19<sup>2,3,5</sup>.

Após um período de incubação durando uma média de 4-5 dias, uma parcela dos infectados apresentarão sintomas, sendo que a maioria destes apresentarão sintomas leves como febre, tosse seca e dispneia. Os pacientes que evoluem para a forma grave da doença podem apresentar a síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico e falência de múltiplos órgãos<sup>3</sup>. Em uma metanálise realizada por Zhu e colaboradores, sintomas como febre (87,4%) e tosse (66,3%) foram relatados com maior frequência. Outros sintomas comuns incluíram dispneia (45,3%), aperto no peito (37,4%), fadiga (36,6%) e expectoração (31,9%). Mialgia (19,5%), tontura (11,5%), cefaleia (11,4%), diarreia (11,2%), faringalgia (11,0%), náuseas e vômitos (5,9%) também foram relatados<sup>23</sup>.

A dispneia, sintoma relatado por cerca de 45,3% dos pacientes, pode ser correlacionada com as alterações pulmonares visualizadas em autópsias de pacientes que vieram a óbito pela COVID-19. Dentre estas alterações, foi verificada a presença da membrana hialina – proteínas plasmáticas extravasadas que forram parcialmente os alvéolos – dificultando as trocas

gasosas<sup>15</sup>. Tais correlações entre os achados clínicos e histopatológicos contribuem para uma melhor compreensão dos mecanismos da doença e reforçam a importância das autópsias.

As primeiras disseções do corpo humano relatadas, datam por volta do século III a.C. e passaram por um longo período de estagnação devido às proibições religiosas, sociais e higiênicas para a sua realização<sup>24,25</sup>. Entretanto, no período renascentista, o desejo pelo conhecimento da anatomia humana tornou a autópsia um dos componentes da educação médica na Europa<sup>24</sup>.

Por volta do século XIII, o primeiro livro sobre a anatomia patológica, possuindo comparações entre os efeitos da doença na estrutura de vários órgãos, foi publicado por Giovanni Battista Morgagni<sup>24</sup>. As autópsias foram complementadas com estudos histopatológicos realizados por Rudolf Virchow, que afirmava que a origem das doenças estava na célula, deixando-o conhecido como o pai da patologia celular. No mesmo período, microrganismos causadores de doenças como cólera, tuberculose e peste foram identificados<sup>24</sup>.

Em meados do século XIII, por meio da combinação da microscopia com a macroscopia, os sintomas clínicos foram correlacionados com as alterações observadas nas autópsias. Estas passaram a ser realizadas para documentar uma doença desconhecida durante a vida, fornecer aos médicos a causa da morte, para esclarecer a natureza da doença suspeitada e para aumentar a compreensão de novas doenças<sup>10,24</sup>.

Em uma revisão sistemática realizada por Kaveh Shojania e colaboradores, foi identificada uma taxa de 23,5% de erros diagnósticos maiores detectados por autópsias em um período de 40 anos<sup>26</sup>. As autópsias contribuíram para a compreensão de doenças como a H1N1 e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e foram importantes no diagnóstico de doenças infecciosas como leptospirose, infecção pelo vírus do Ebola e outras doenças infecciosas apresentadas pelos soldados durante as guerras, permitindo uma melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico para o manejo de outros pacientes infectados<sup>10,27</sup>.

São relatados três tipos de autópsias de acordo com a extensão, são elas: a autópsia irrestrita – que inclui todas as cavidades do corpo e o cérebro –, a autópsia limitada – que exclui o cérebro da análise – e a autópsia restrita – a qual inclui apenas uma cavidade específica, como abdômen<sup>24</sup>. Existe também a autópsia minimamente invasiva, na qual fragmentos de tecidos são retirados por meio de uma punção<sup>10,15</sup>. Este tipo de autópsia é extremamente importante

para a análise histopatológica de doenças que apresentam risco biológico, como é o caso da COVID-19.

Além da transmissão por meio de gotículas respiratórias, o vírus SARS-CoV-2 pode propagar-se durante a realização de procedimentos que geram aerossóis e respingos, tais como as autópsias. Devido ao risco biológico apresentado, o Ministério da Saúde recomenda que seja utilizada a técnica de Rokitanski ou a técnica de autópsia minimamente invasiva<sup>11</sup>.

Além destas técnicas, o Ministério da Saúde traz recomendações para diminuir o risco de contágio dos profissionais envolvidos no procedimento das autópsias, tais como: realização do procedimento em sala com sistema de tratamento de ar adequado; uso de equipamentos que promovam um menor lançamento de fragmentos teciduais ou cobertura a vácuo para conter os aerossóis; limitação do número de profissionais envolvidos no procedimento; uso de equipamentos de proteção individual; dentre outros<sup>11</sup>.

A autópsia minimamente invasiva é realizada por meio de uma punção com agulha através da pele, guiada por ultrassom. Neste procedimento, amostras podem ser coletadas do pulmão, coração, rim, fígado, baço, testículo, pele, músculo esquelético, medula óssea, cérebro, glândulas salivares e intestino para posterior análise histopatológica por um médico patologista. A técnica de Rokitanski consiste na abertura dos corpos e exame dos órgãos *in situ*, sem derramamento de fluidos<sup>10,11</sup>.

Poucas autópsias são realizadas atualmente, contribuindo para o baixo número de relatos histopatológicos de pacientes que vieram a óbito por COVID-19<sup>2,10</sup>. Apesar do risco biológico, as tentativas para redução da transmissão do vírus durante esses procedimentos contribuem para que as autópsias possam ser realizadas, cujos achados podem levar a impactos positivos no tratamento e manejo dos pacientes internados. Além disso, as autópsias podem contribuir na confirmação dos achados laboratoriais e radiológicos, assim como podem proporcionar uma melhor compreensão dos mecanismos da nova doença<sup>2,9,10,15</sup>.

A COVID-19 é considerada uma doença sistêmica e, apesar de apresentar um acometimento principalmente pulmonar, as doenças cardiovasculares estão entre as comorbidades que elevam o risco de desenvolvimento da forma grave e morte<sup>2,8,9</sup>. Além disso, os níveis séricos de troponina I, um biomarcador cardíaco, apresentaram-se significativamente maiores em pacientes com doença grave quando comparados aos que apresentaram a forma mais branda da doença, refletindo um maior acometimento cardíaco nas formas mais graves<sup>8</sup>.

Em estudo publicado utilizando pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, 7% com lesão miocárdica faleceram devido à insuficiência circulatória<sup>28</sup>.

Tais dados corroboram com a importância do presente estudo em identificar e revisar sistematicamente os achados histopatológicos cardíacos nos pacientes que vieram a óbito pela COVID-19, de modo a contribuir com a compreensão da patogênese da nova doença.



## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Desenho de estudo

Uma revisão sistemática foi realizada seguindo o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

### 4.2 Estratégia de busca e pesquisa

A pesquisa foi realizada utilizando as bases PubMed/Medline, SciELO e Science Direct em busca de artigos em inglês, português e espanhol publicados de dezembro de 2019 até setembro de 2021. A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando a estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcomes*), na qual P- pacientes que foram a óbito por COVID-19, confirmados laboratorialmente; I- não se aplica; C- nenhuma ou autópsias de pacientes que morreram por outras causas; O- descrições histopatológicas cardíacas nas autópsias. Após a união dos descritores indexados no MeSH em conjunto com os operadores booleanos, foi realizada a seguinte estratégia de busca: (("COVID 19") OR ("COVID-19 Virus Disease\*") OR ("COVID 19 Virus Disease\*") OR ("COVID-19 Virus Infection\*") OR ("COVID 19 Virus Infection\*") OR ("2019-nCoV Infection\*") OR ("2019 nCoV Infection\*") OR ("Coronavirus Disease-19") OR ("Coronavirus Disease 19") OR ("2019 Novel Coronavirus Disease") OR ("2019 Novel Coronavirus Infection") OR ("2019-nCoV Disease\*") OR ("2019 nCoV Disease\*") OR ("COVID19") OR ("Coronavirus Disease 2019") OR ("SARS Coronavirus 2 Infection") OR ("SARS-CoV-2 Infection") OR ("SARS CoV 2 Infection\*") OR (COVID-19)) AND (("Post-Mortem Examination\*") OR ("Post Mortem Examination\*") OR ("Autopsies") OR ("Postmortem Examination\*") OR (Autopsy) OR ("\*pathology") OR ("Histology"))).

### 4.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os estudos com dados primários encontrados, com análises histopatológicas cardíacas de pacientes com PCR positivo para SARS-CoV-2 e com causa da morte atribuída à COVID-19, independentemente da idade. Foram excluídos os relatos de casos, artigos com pacientes com outras infecções semelhantes ao SARS-CoV-2 e estudos realizados em animais e *in vitro*.

#### **4.4 Identificação e seleção dos estudos**

Dois autores revisaram de forma independente os títulos e resumos das publicações encontradas utilizando a estratégia de busca. Quando consideraram uma referência elegível, o texto completo foi obtido e avaliado com base nos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Nos casos de divergências, os autores discutiram as razões da decisão e entraram em consenso para a decisão final. Os estudos encontrados foram avaliados criticamente utilizando questionário específico (Apêndice A).

#### **4.5 Extração de dados e análise**

Após a leitura completa dos artigos selecionados, os achados macroscópicos e histopatológicos no coração foram selecionados, descritos e comparados. Uma análise estatística relatando a frequência dos achados também foi realizada. As variáveis dos estudos selecionados como tipo do estudo, país em que foi realizado, número de autópsias, tempo entre a morte e a autópsia, comorbidades encontradas, sinais e sintomas apresentados antes da morte, técnica da autópsia, relato de isquemia, miocardite e outros achados histopatológicos e macroscópicos foram comparados e os resultados foram resumidos em tabelas.

#### **4.6 Considerações éticas**

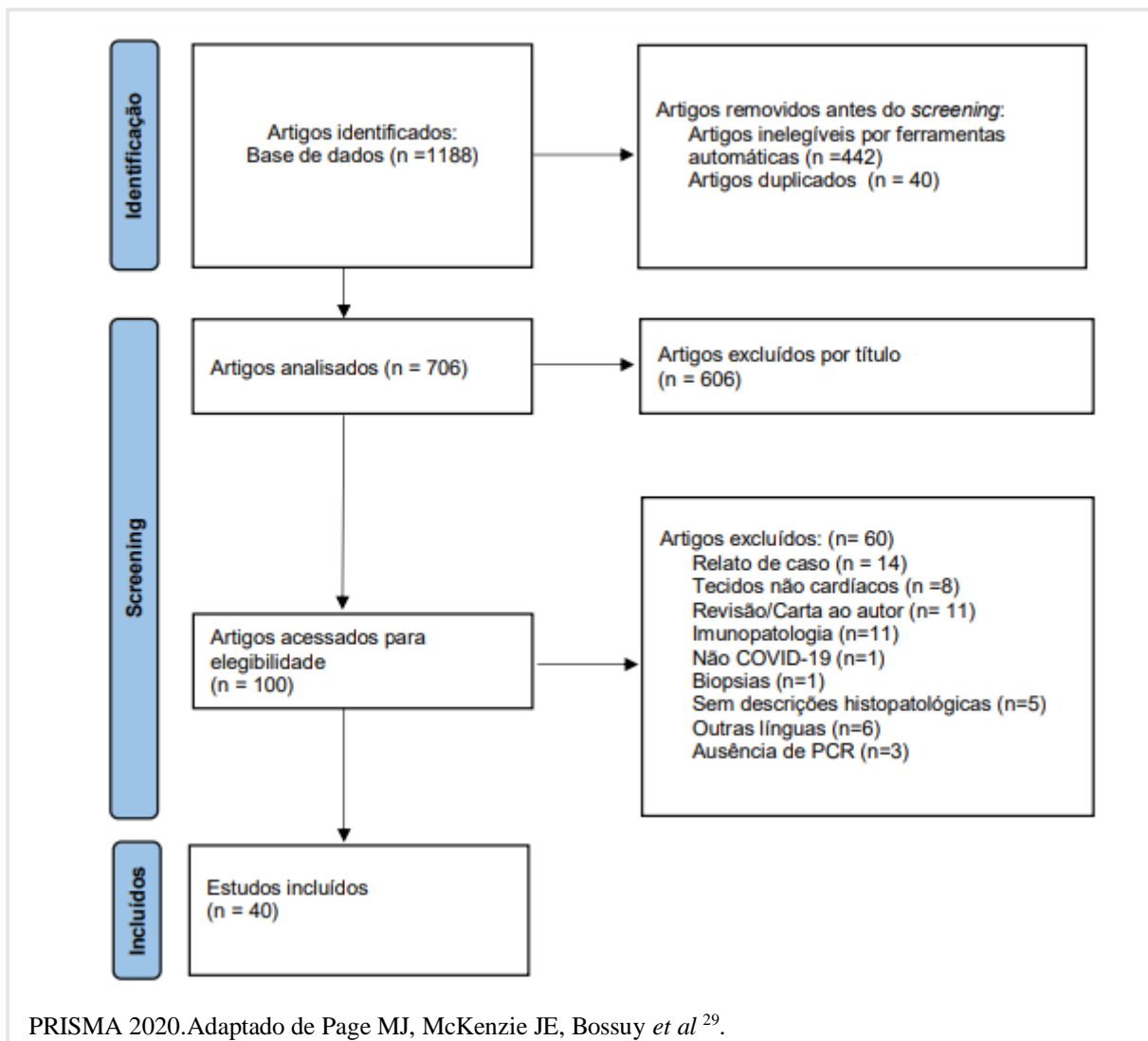
Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessária a submissão do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca resultou em um total de 1.188 artigos. Após a exclusão de artigos através da seleção de ferramentas automáticas e remoção dos artigos duplicados, um total de 706 artigos foram analisados. Desses, 605 foram excluídos por título e os demais foram acessados para leitura completa. Foram selecionados 40 artigos e o motivo da exclusão dos artigos restantes (n=60) foram especificados na figura 1.

**FIGURA 1 - Fluxograma dos estudos avaliados.**



Os artigos selecionados somam um total de 831 casos, variando de 2 a 102 casos entre os estudos. A maioria dos estudos são série de casos (n= 24), os demais (n=16) foram publicados como coorte, porém, após análise crítica, verificou-se que se tratavam de séries de casos devido

à falta de acompanhamento dos pacientes, característica das coortes. Portanto, os artigos publicados como coorte foram analisados criticamente como série de casos por meio do *checklist* presente no Apêndice A.

## **5.2 Característica dos estudos**

Os estudos foram realizados em 18 países diferentes, sendo os Estados Unidos o país com o maior número de estudos (n=13). Dentre os continentes, 16 foram realizados no continente americano, 19 no europeu, 3 na África e 2 na Ásia. Como técnica de autópsia, 5 (12,5%) artigos realizaram a autópsia minimamente invasiva, 22 (55%) realizaram a autópsia completa e 13 (32,5%) estudos realizaram autópsias de determinados tecidos, incluindo o coração. O tempo entre a morte do paciente e a autópsia variou entre 1 hora e 16 dias em 17 dos artigos, porém 23 artigos não relataram o tempo entre a morte e o procedimento.

Apenas dois dos estudos selecionados realizaram a pesquisa com menores de 18 anos, com pacientes entre 7 meses e 16 anos. Nos demais estudos, a idade variou de 19 a 100 anos. O sexo masculino predominou, totalizando 503 pacientes (61,2%) com apenas um estudo não relatando o sexo dos seus pacientes. As características de cada estudo foram detalhadas na tabela 1.

## **5.3 Características clínicas dos pacientes**

### **5.3.1 Comorbidades**

Dentre as comorbidades apresentadas, hipertensão foi a mais prevalente (n = 448; 53,9%), seguida por dor diabetes (n = 205; 24,7%), obesidade (n = 164; 19,7%), doença renal crônica (n = 104; 12,5%) e doença arterial coronariana (n = 98; 11,8%). Outras comorbidades apresentadas incluem doença pulmonar obstrutiva crônica (n = 60; 7,2%), neoplasias/tumor maligno (n = 54; 6,5%), demência (n = 38; 4,6%), insuficiência cardíaca/falência cardíaca (n = 37; 4,4%), asma (n = 32; 3,8%) e cardiopatia (n = 18; 2,1%). Outras 275 comorbidades foram relatadas pelos pacientes e detalhadas na tabela 2.

### **5.3.2 Sintomas**

O principal sintoma relatado foi dispneia (n = 235, 28,3%), seguido de febre (n = 183; 22%), tosse (n = 178, 21,4%), mal-estar (n = 53, 6,4%) e diarreia (n = 28; 3,4%). Outros sintomas relatados foram cefaleia (n = 17; 2,1%), fraqueza/astenia (n= 15; 1,8%) e vômitos (n

= 12; 1,4%). Os sintomas não foram relatados em 13 estudos e os demais sintomas relatados pelos pacientes foram detalhados na tabela 2.

### **5.3.3 Causa da morte**

As causas da foram relatadas por 27 (67,5%) estudos, porém alguns desses não relataram o número de pacientes que faleceram devido a uma determinada causa, apenas relataram as causas da morte. Dentre os estudos que relataram a causa da morte com o número de pacientes, 149 mortes foram causadas pelo COVID-19 e 139 foram atribuídas à pneumonia, não sendo especificado o agente causador. Das demais causas, 49 pacientes faleceram em decorrência de tromboembolismo pulmonar<sup>29,30,33,37</sup>, 18 devido à falência respiratória<sup>37,46,49,54,59,66,69</sup>, 15 devido à falência de múltiplos órgãos<sup>32,37,41,46,54,59,62</sup> e 14 em decorrência de choque<sup>32,46,59,61</sup>. Outras causas de morte foram detalhadas na tabela 2.

## **5.4 Achados das autópsias**

### **5.4.1 Achados macroscópicos**

Os achados macroscópicos não foram relatados em 11 (27,5%) artigos, dos quais 5 realizaram autópsias minimamente invasivas, impossibilitando a visualização do órgão macroscopicamente. Nos demais artigos, a cardiomegalia (n= 168, 20,2%) foi o principal achado, que pode ter sido decorrente da hipertrofia miocárdica, encontrada em 132 (15,8%) pacientes. Outros achados macroscópicos incluem a aterosclerose coronária (n = 92; 11%), cardiopatia dilatada (n = 46; 5,5%) e cardiopatia isquêmica (n = 25; 3,0%). Os achados mais incomuns foram a amiloidose (n = 7; 0,8%), efusão pericárdica (n = 6; 0,7%), pericardite (n = 3; 0,36%), aneurisma cardíaco (n = 2; 0,24%) e calcificação valvar (n = 1; 0,12%)

### **5.4.2 Achados microscópicos**

Os achados microscópicos são condizentes com doenças cardíacas crônicas, como hipertrofia dos miócitos (n = 180; 21,6%), fibrose intersticial (n = 176; 21,1%) e fibrose miocárdica (n= 64; 7,7%). Tais achados podem ter contribuído para cardiomegalia encontrada em uma grande quantidade de pacientes. A presença de trombos coronários (n = 58; 6,9%) e aterosclerose (n = 36; 4,3%) pode ter contribuído para o infarto agudo do miocárdio (n = 48, 5,77%), isquemia miocárdica (n = 50; 6%) e surgimento de regiões de necrose (n = 11; 1,3%). Miocardite foi encontrada em 30 pacientes (3,6%) e 23 (2,7%) apresentaram regiões com edema intersticial.

A presença do vírus no coração foi avaliada por meio do teste RT-PCR no tecido em 17 (42,5%) estudos. Desses, o vírus SARS-CoV-2 foi identificado em 125 tecidos cardíacos analisados. Dois dos estudos avaliados realizaram RT-PCR no tecido cardíaco, porém não informaram o número de testes positivos. Os detalhes dos achados microscópicos foram detalhados na tabela 3.

## 6 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática teve como foco de estudo a análise do acometimento cardiovascular da doença. Por ser um órgão vital para a sobrevivência de todos os indivíduos, seu acometimento pelo vírus é motivo de preocupação e as possíveis sequelas nos pacientes que sobreviveram à infecção devem ser observadas cuidadosamente. O presente estudo foi realizado através da análise sistemática dos relatos de casos das autópsias realizadas em pacientes que vieram a óbito devido à COVID-19. Foram utilizados estudos realizados em 18 países, possibilitando uma variedade étnica, sociocultural e econômica para a revisão.

Nos estudos avaliados, podemos perceber que as alterações cardíacas não ocorreram em todos os pacientes relatados, apresentando-se com uma maior prevalência nos indivíduos com uma idade mais avançada e com comorbidades prévias. Alguns trabalhos demonstram que indivíduos idosos apresentam uma disfunção do sistema imune, responsável pela defesa do organismo contra infecções, tornando-os mais susceptíveis a infecções e com tendência a apresentar um estado inflamatório crônico, que está relacionado ao desenvolvimento de comorbidades como diabetes, aterosclerose, dentre outros<sup>30,31</sup>.

Um estudo brasileiro a respeito da prevalência das morbidades de risco para COVID-19, demonstrou que mais da metade dos indivíduos com 50 anos ou mais apresentavam ao menos uma comorbidade de risco<sup>32</sup>. Em relação às comorbidades presentes na população de forma geral, o estudo realizado por Jin-jin Zhang *et al.* relatou que 80% dos pacientes que faleceram devido à doença possuíam ao menos uma comorbidade<sup>33</sup>. Já no boletim publicado pelo Ministério da Saúde brasileiro em dezembro de 2020, 65% possuíam comorbidades, sendo as comorbidades do sistema cardiovascular as mais prevalentes<sup>34</sup>. A alta prevalência de pacientes idosos e indivíduos com comorbidades analisados por esse estudo pode ter contribuído para os achados dessa revisão.

Dentre as alterações macroscópicas presentes no sistema cardiovascular, a cardiomegalia e a hipertrofia ventricular foram encontradas na maioria dos estudos analisados. Tais achados condizem com alterações cardíacas crônicas e podem ter como causa as comorbidades prévias desses indivíduos, como hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>35</sup>. Outra explicação possível para a cardiomegalia consiste na dilatação cardíaca como uma consequência da congestão pulmonar (*Cor pulmonale*) induzida pelas alterações no sistema respiratório causado pelo vírus<sup>36</sup>. Apesar de ser um achado com desenvolvimento predominantemente crônico, há relatos de pacientes internados por meses em consequência da

doença, propiciando o desenvolvimento de tal alteração, porém, mais estudos são necessários para confirmar a causa da cardiomegalia e hipertrofia encontrada nesses pacientes.

Outro achado encontrado nas autópsias dos pacientes que vieram a óbito pela COVID-19, consiste na presença de trombos em vasos coronarianos. Vários estudos comprovaram a associação do COVID-19 com coagulopatia e acredita-se que essa alteração possa ser causada tanto por um dano direto do vírus no endotélio vascular, quanto por meio da ação indireta causada pela tempestade de citocinas induzida pelo vírus<sup>37,38</sup>. A coagulopatia promove um estado pró-coagulante nos vasos sanguíneos e tais alterações isoladamente ou em conjunto com comorbidades pré-existentes nos indivíduos como a doença arterial coronariana, podem causar danos ao tecido cardíaco, levando a infartos agudos do miocárdio e formação de áreas de necrose que foram relatadas pelos artigos<sup>39</sup>. Além disso, a baixa saturação de oxigênio desses indivíduos devido ao dano pulmonar pode ser o fator principal ou um fator coadjuvante no dano ao tecido cardíaco<sup>40</sup>.

Após a ocorrência de um dano ao tecido cardíaco por mecanismos crônicos ou agudos, o tecido cardíaco inicia o processo de reparo através da ativação dos fibroblastos, formando assim a fibrose miocárdica<sup>41-43</sup>. Dos artigos analisados, 15 (37,5%) relataram presença de tecido fibroso na análise microscópica, alteração que pode ter ocorrido devido a comorbidades já conhecidas do indivíduo ou por novas lesões desencadeadas pela infecção viral. O tecido fibroso formado não possui a contratilidade dos cardiomiócitos, podendo causar problemas como arritmias e insuficiência cardíaca, a depender da extensão da lesão<sup>44</sup>. No estudo de Madjid *et al.*, a fibrose foi relatada em aproximadamente um quarto dos casos estudados, fazendo referência à ação das citocinas inflamatórias provenientes da infecção viral no processo de ativação dos fibroblastos<sup>41-43</sup>.

As arritmias também podem ser provocadas pela tempestade de citocinas, disfunção endotelial, alterações hidroeletrólíticas, dentre outras causas comuns em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2<sup>45</sup>. Estudos revelam que um grande número de pacientes apresentou elevações nos níveis dos marcadores da disfunção miocárdica BNP e NT-proBNP, indicando o acometimento cardíaco da doença nos pacientes internados<sup>46-48</sup>. Além desses marcadores, os níveis aumentados do dímero-D revelam uma disfunção endotelial<sup>46-48</sup>. Outros marcadores inflamatórios encontrados em níveis mais altos nos pacientes internados foram proteína C-reativa, interleucina-6, desidrogenase láctica, prolactina e leucocitose<sup>46-48</sup>. Tais achados laboratoriais revelam o estado inflamatório presente nos indivíduos e condizem com os achados de dano celular endotelial e ao tecido cardíaco que foram encontrados. A prevalência das



arritmias foi relatada por um estudo realizado por Wang *et al.*, revelando que, dos pacientes que foram internados com a forma mais grave da doença, 16,7% desenvolveram arritmia e cerca de 7,2% desenvolveram lesão cardíaca aguda<sup>49</sup>.

Diversos estudos relatam que o vírus utiliza a enzima ACE2 para entrada nas células do corpo humano e outros estudos comprovaram a presença de tal enzima no tecido cardíaco<sup>22,50</sup>. Com isso, esperava-se que uma grande quantidade de pacientes apresentasse miocardite resultante do dano direto ao tecido cardíaco pelo SARS-CoV-2. De fato, alguns estudos demonstraram a presença de miocardite nas autópsias dos pacientes que vieram a óbito por COVID-19, porém tal achado esteve presente em apenas 3,6% dos pacientes estudados, porcentagem similar à encontrada na revisão sistemática publicada por Madjid *et al.* A pericardite, outro achado inflamatório, também não foi um achado comum nos artigos revisados. Apesar de infrequente nos achados das autópsias presentes nesse estudo, a miocardite como consequência da infecção pelo vírus não deve ser descartada, pois pode ter sido resolvida antes do paciente vir a óbito, por ser uma condição que pode evoluir para melhora em algumas semanas<sup>51,52</sup>.

A presença do vírus no tecido cardíaco, identificado pelo exame RT-PCR, possibilitaria uma maior correlação de causa e consequência com os achados relatados, porém apenas 17 (42,5%) estudos realizaram o procedimento, identificando material genético viral em apenas 127 amostras. Haslbauer *et al.* correlacionou a presença do SARS-CoV-2 com o tempo de internação dos indivíduos, relatando que quanto maior o tempo de internação, menor a quantidade de exames RT-PCR positivos, o que justificaria a pequena quantidade de tecidos com a presença do vírus<sup>53</sup>.

Por meio desse e de outros estudos já publicados, observam-se evidências robustas que a COVID-19 pode ser capaz de causar alterações cardiovasculares nos indivíduos. Apesar dos achados encontrados nas autópsias dos pacientes estudados, poucos relatos de sintomas associados ao sistema cardiovascular foram referidos. Mucheleng'anga *et al.* e Jackson *et al.* relataram a presença de dor ou desconforto torácico em cinco pacientes. Attoh *et al.* informou que apenas um paciente apresentou dor torácica e dois relataram palpitações. Duarte-Neto *et al.* relatou um paciente com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e Hanley *et al.* informou que apenas um paciente queixou-se de dor torácica antes da internação<sup>54-58</sup>. A baixa prevalência de relatos de sintomas possivelmente cardíacos é preocupante, pois pode indicar que o vírus é capaz de alterar a estrutura do órgão sem causar sintomas na maioria dos pacientes, dificultando a identificação e tratamento precoces.

Esse estudo tem como limitações a restrição das plataformas de busca de artigos, reduzindo assim a quantidade de estudos selecionados para análise. Além disso, as autópsias não são consideradas um procedimento padrão para os indivíduos que vieram a óbito pela COVID-19, pela possibilidade de contágio durante a realização dos procedimentos, pela não autorização dos familiares ou por outros motivos. Outra limitação dessa revisão consiste no tipo de estudo selecionado para a análise, pois apesar do *checklist* desenvolvido pelo Instituto Joanna Briggs para análise crítica dos estudos selecionados, os relatos de casos possuem baixo nível de evidência e difícil padronização dos métodos utilizados e dos procedimentos realizados.

O tempo do estudo também é uma limitação, pois foi finalizado em um período em que a pandemia ainda estava presente com novas variantes surgindo em todos os continentes, impossibilitando a análise do possível acometimento do tecido cardíaco por estas variantes. Esse estudo tem ainda como limitação a dificuldade de analisar quais os achados estão diretamente relacionados com a infecção pelo SARS-CoV-2 e quais alterações já estavam presentes antes do óbito do paciente, devido à grande dificuldade de se realizarem biópsias no tecido cardíaco dos pacientes vivos. Novos estudos que verifiquem alterações laboratoriais em conjunto com exames de imagem, além de uma história clínica bem detalhada podem contribuir identificar quais alterações já estavam presentes e quais foram causadas pelo vírus.

Para uma melhor explicação fisiopatológica das alterações cardiovasculares causadas pela COVID-19, recomenda-se que estudos prospectivos sejam realizados, de modo a acompanhar as alterações clínicas, laboratoriais, alterações em exames de imagem e, caso o paciente venha a óbito, autópsias. Estudos em pacientes sem comorbidades também pode facilitar a identificação de alterações causadas exclusivamente pelo SARS-Cov-2, propiciando o entendimento das consequências da infecção pelo vírus.

Esta revisão contribui para a formação do conhecimento acerca das alterações cardiovasculares consequentes da infecção por COVID-19. O estudo em autópsia permite observar alterações estruturais no tecido cardíaco que não são possíveis de serem identificadas em pacientes vivos. Por ser um órgão vital à sobrevivência humana e incapaz de regenerar grandes porções de tecido danificadas, a biópsia não é rotineiramente indicada para o tecido cardíaco. Por isso, as autópsias são de extrema importância para identificar as lesões nesse tecido. Com a análise histopatológica do tecido cardíaco, podemos confirmar teorias a respeito das ações do vírus no tecido e antecipar as possíveis consequências cardiovasculares nos pacientes que sobreviveram à infecção pelo SARS-CoV-2.

Estudos como este permitem que os profissionais de saúde fiquem mais atentos ao aumento do desenvolvimento de doenças cardiovasculares de pacientes previamente infectados, possibilitando um tratamento precoce e dificultando a progressão das doenças para estágios mais avançados e incuráveis. Além dos profissionais de saúde, os estados e municípios podem se preparar melhor na formação de estratégias para tratamento das sequelas do COVID-19, seja pelo aumento do número de profissionais preparados para identificar e tratar precocemente tais sequelas, seja no planejamento financeiro e orçamentário destinado ao tratamento dessas pessoas.

## REFERÊNCIAS

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal* [Internet]. 2020;43(4):328–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
2. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: A systematic review. *Journal of Clinical Pathology*. 2021;74(2):76–83.
3. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respiratory Research*. 2020;21(1):1–14.
4. Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. Pandemic covid-19 joins history's pandemic legion. *mBio*. 2020;11(3):1–9.
5. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* [Internet]. 2021;49(2):199–213. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
6. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;153(6):725–33.
7. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet* [Internet]. 2015;386(9997):995–1007. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8)
8. Oliveira, Gláucia Maria Moraes de and Pinto, Fausto J. COVID-19: A Matter Close to the Heart. *International Journal of Cardiovascular Sciences* [online]. 2020, v. 33, n. 03 [Accessed 1 May 2022], pp. 199-202. Available from: <https://doi.org/10.36660/ijcs.20200057>
9. Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;7(January).
10. Monteiro RA de A, Duarte-Neto AN, da Silva LFF, de Oliveira EP, Filho JT, dos Santos GAB, et al. Ultrasound-guided minimally invasive autopsies: A protocol for the study of pulmonary and systemic involvement of COVID-19. *Clinics*. 2020;75:1–2.
11. Ministério da Saúde. Manejo de corpos no contexto do novo coronavírus COVID-19. *Ministério da Saúde*. 2020. 1–17 p.

12. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico especial. Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 51 (13 a 19/12/2020). Boletim epidemiológico, Brasília, v.45, Dez. 2020. Disponível em [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)
13. Dourado P, Vieira L, Lima AI. Novas variantes SARS-CoV-2. Subsecretaria de Saúde Gerência de Informações Estratégicas em Saúde CONECTA-SUS. 2021;01:1–5.
14. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Pathology*. 2007;170(4):1136–47.
15. de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Ferraz da Silva LF, de Oliveira EP, do Nascimento ECT, Mauad T, et al. Ultrasound assessment of pulmonary fibroproliferative changes in severe COVID-19: a quantitative correlation study with histopathological findings. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2021;47(2):199–207. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06328-4>
16. Kahn JS, McIntosh K. Discussion. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(11 SUPPL.):223–7.
17. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(20):1967–76.
18. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130–7.
19. N S Zhong, B J Zheng, Y M Li, L L M Poon, Z H Xie, K H Chan, P H Li, S Y Tan, Q Chang, J P Xie, X Q Liu, J Xu, D X Li, K Y Yuen, J S M Peiris YG. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003 Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. *The Lancet*. 2003;362(October):1353–1358.
20. Shrivastava PS, Ramasamy J, Shrivastava SRBL. Middle East respiratory syndrome and Hajj. *Medical Journal of Dr DY Patil University*. 2016;9(5):635–6.
21. Alsaad KO, Hajeer AH, al Balwi M, al Moaiqel M, al Oudah N, al Ajlan A, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology*. 2018;72(3):516–24.
22. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*. 2020;26(5):681–7.

23. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020;92(10):1902–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25884>
24. Dehner LP. The medical autopsy: past, present, and dubious future. *Mo Med*. 2010;107(2):94–100.
25. Review Article. *Culture, Medicine and Psychiatry*. 1990;14(4):513–7.
26. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jun;289(21):2849–56.
27. Schwartz DA, Herman CJ. The importance of the autopsy in emerging and reemerging infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1996;23(2):248–54.
28. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2020;46(5):846–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
29. Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 10, 89 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
30. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: A review. Vol. 30, *Gynecological Endocrinology*. 2014. p. 16–22.
31. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2017;89(1):285–99.
32. Nunes, Bruno Pereira et al. Multimorbidade e população em risco para COVID-19 grave no Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2020, v. 36, n. 12 [Accessed 1 May 2022] , e00129620. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129620>.
33. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul 1;75(7):1730–41.
34. Epidemiológico B, Vinícius Araújo Fraça G, Carolina de Medeiros F, Matheus Bremm J, Souza Rocha M, Fernandes Santos Alves R, et al. Boletim epidemiológico eSpecial | SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>

35. Mancia G, Scopelliti F, Grassi G. Hypertension and the heart. In: *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2006. p. 198–202.
36. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 21;382(21):e70.
37. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. Vol. 69, *Inflammation Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1181–9.
38. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology*. 2021 Jan 1;113(1):45–57.
39. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. Vol. 46, *Current Problems in Cardiology*. Mosby Inc.; 2021.
40. Valencia A, Buirgess JH. Arterial Hypoxemia Following Acute Myocardial Infarction [Internet]. Available from: <http://ahajournals.org>
41. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis – A short review of causes and therapeutic strategies. Vol. 146, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2019. p. 77–82.
42. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. Vol. 5, *JAMA Cardiology*. American Medical Association; 2020. p. 831–40.
43. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: Why image, how to image and clinical implications. *Heart*. 2019 Dec 1;105(23):1832–40.
44. Costa IBS da S, Bittar CS, Rizk SI, Filho AE de A, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The heart and COVID-19: What cardiologists need to know. Vol. 114, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2020. p. 805–16.
45. Piątek Z, Gać P, Poręba M. The covid-19 pandemic, heart and cardiovascular diseases: What we have learned. Vol. 58, *Dental and Medical Problems*. Wroclaw University of Medicine; 2021. p. 219–27.
46. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1648–55.
47. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020 Jul 1;5(7):802–10.

48. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Vol. 17, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2020. p. 259–60.
49. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
50. Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. Vol. 19, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 5–14.
51. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020 Sep 1;17(9):1463–71.
52. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1526–38. doi: 10.1056/NEJMra0800028. PMID: 19357408; PMCID: PMC5814110.
53. Haslbauer JD, Tzankov A, Mertz KD, Schwab N, Nienhold R, Twerenbold R, et al. Characterisation of cardiac pathology in 23 autopsies of lethal COVID-19. *Journal of Pathology: Clinical Research*. 2021 Jul 1;7(4):326–37.
54. Mucheleng'anga LA, Telendiy V, Hamukale A, Shibemba AL, Zumla A, Himwaze CM. COVID-19 and Sudden Unexpected Community Deaths in Lusaka, Zambia, Africa - A Medico-Legal Whole-Body Autopsy Case Series. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Aug 1;109:160–7.
55. Jackson NR, Zeigler K, Torrez M, Makino Y, Adolphi NL, Lathrop S, et al. New Mexico's COVID-19 Experience. *Am J Forensic Med Pathol*. 2021 Mar 1;42(1):1–8.
56. Attoh S, Segborwotso RP, Akoriyea SK, Teddy G, Edusei L, Hobenu F, et al. COVID-19 autopsy reports from the ga-east municipal and the 37 military hospitals in Accra, Ghana. *Ghana Medical Journal*. 2020 Dec 31;54(4):52–61.
57. Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa MS, Kanamura CT, de Almeida Monteiro RA, Ferranti JF, et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EclinicalMedicine*. 2021 May 1;35.
58. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*. 2020 Oct 1;1(6):e245–53.



59. Himwaze CM, Telendiy V, Maate F, Mupeta S, Chitalu C, Chanda D, et al. Post-mortem examination of Hospital Inpatient COVID-19 Deaths in Lusaka, Zambia - A Descriptive Whole-body Autopsy Series. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jul 1;108:363–9.
60. Aschman T, Schneider J, Greuel S, Meinhardt J, Streit S, Goebel HH, et al. Association between SARS-CoV-2 Infection and Immune-Mediated Myopathy in Patients Who Have Died. *JAMA Neurology*. 2021 Aug 1;78(8):948–60.
61. Greuel S, Ihlow J, Dragomir MP, Streit S, Corman VM, Haberbosch L, et al. COVID-19: Autopsy findings in six patients between 26 and 46 years of age. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jul 1;108:274–81.
62. el Jamal SM, Pujadas E, Ramos I, Bryce C, Grimes ZM, Amanat F, et al. Tissue-based SARS-CoV-2 detection in fatal COVID-19 infections: Sustained direct viral-induced damage is not necessary to drive disease progression. *Human Pathology*. 2021 Aug 1;114:110–9.
63. McMullen P, Pytel P, Snyder A, Smith H, Vickery J, Brainer J, et al. A series of COVID-19 autopsies with clinical and pathologic comparisons to both seasonal and pandemic influenza. *Journal of Pathology: Clinical Research*. 2021 Sep 1;7(5):459–70.
64. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Modern Pathology*. 2021 Aug 1;34(8):1456–67.
65. Deinhardt-Emmer S, Wittschieber D, Sanft J, Kleemann S, Elschner S, Haupt KF, et al. Early postmortem mapping of sars-cov-2 rna in patients with covid-19 and the correlation with tissue damage. *Elife*. 2021 Mar 1;10.
66. Williams AS, Dmetrichuk JM, Kim P, Pollanen MS. Postmortem radiologic and pathologic findings in COVID-19: The Toronto experience with pre-hospitalization deaths in the community. *Forensic Science International*. 2021 May 1;322.
67. Skok K, Vander K, Setaffy L, Kessler HH, Aberle S, Bargfrieder U, et al. COVID-19 autopsies: Procedure, technical aspects and cause of fatal course. Experiences from a single-center. *Pathology Research and Practice*. 2021 Jan 1;217.
68. Chmielik E, Jazowiecka-Rakus J, Dyduch G, Nasierowska-Guttmejer A, Michalowski L, Sochanik A, et al. COVID-19 Autopsies: A Case Series from Poland. *Pathobiology*. 2021 Jan 1;88(1):78–87.
69. Elsoukkary SS, Mostyka M, Dillard A, Berman DR, Ma LX, Chadburn A, et al. Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology*. 2021 Jan 1;88(1):56–68.

70. Brook OR, Piper KG, Mercado NB, Gebre MS, Barouch DH, Busman-Sahay K, et al. Feasibility and safety of ultrasound-guided minimally invasive autopsy in COVID-19 patients. *Abdominal Radiology*. 2021 Mar 1;46(3):1263–71.
71. Falasca L, Nardacci R, Colombo D, Lalle E, di Caro A, Nicastrì E, et al. Postmortem Findings in Italian Patients with COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases with and without Comorbidities. *Journal of Infectious Diseases*. 2020 Dec 1;222(11):1807–15.
72. Oprinca GC, Muja LA. Postmortem examination of three SARS-CoV-2-positive autopsies including histopathologic and immunohistochemical analysis. *International Journal of Legal Medicine*. 2021 Jan 1;135(1):329–39.
73. Remmelink M, de Mendonça R, D’Haene N, de Clercq S, Verocq C, Lebrun L, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Critical Care*. 2020 Aug 12;24(1).
74. Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, Dünser MW, Motz R, Langer R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovascular Pathology*. 2020 Nov 1;49.
75. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):320–32.
76. Tombolini A, Scendoni R. SARS-CoV-2-related deaths in routine forensic autopsy practice: histopathological patterns. *International Journal of Legal Medicine*. 2020 Nov 1;134(6):2205–8.
77. Beigmohammadi MT, Jahanbin B, Safaei M, Amoozadeh L, Khoshavi M, Mehrtash V, et al. Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients. *International Journal of Surgical Pathology*. 2021 Apr 1;29(2):135–45.
78. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International Journal of Legal Medicine*. 2020 Jul 1;134(4):1275–84.
79. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Jul 1;8(7):681–6.

80. Sekulic M, Harper H, Nezami BG, Shen DL, Sekulic SP, Koeth AT, et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020 Jul 7;154(2):190–200.
81. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients with COVID-19. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 2518–20.
82. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*. 2020 Jun 1;33(6):1007–14.
83. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;153(6):725–33.
84. Daisley H, Rampersad A, Daisley M, Ramdin A, Acco O, Narinesingh F, et al. Covid-19: A closer look at the pathology in two autopsied cases. Is the pericyte at the center of the pathological process in covid-19? *Autopsy and Case Reports*. 2021;11.
85. Sang CJ, Burkett A, Heindl B, Litovsky SH, Prabhu SD, Benson P v., et al. Cardiac pathology in COVID-19: a single center autopsy experience. *Cardiovascular Pathology*. 2021 Sep 1;54.
86. Rapkiewicz A v., Mai X, Carsons SE, Pittaluga S, Kleiner DE, Berger JS, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*. 2020 Jul 1;24.
87. De-Giorgio F, Grassi VM, Bergamin E, Cina A, del Nonno F, Colombo D, et al. Dying “from” or “with” covid-19 during the pandemic: Medico-legal issues according to a population perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Aug 2;18(16).
88. Mikhaleva LM, Cherniaev AL, Samsonova M v., Zayratyants O v., Kakturskiy L v., Vasyukova OA, et al. Pathological Features in 100 Deceased Patients With COVID-19 in Correlation With Clinical and Laboratory Data. *Pathology and Oncology Research*. 2021 Aug 6;27.
89. Hirschbühl K, Dintner S, Beer M, Wylezich C, Schlegel J, Delbridge C, et al. Viral mapping in COVID-19 deceased in the Augsburg autopsy series of the first wave: A multiorgan and multimethodological approach. *PLoS ONE*. 2021 Jul 1;16(7 July).
90. Bearnse M, Hung YP, Krauson AJ, Bonanno L, Boyraz B, Harris CK, et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis,

and cardiac inflammation in patients with COVID-19. *Modern Pathology*. 2021 Jul 1;34(7):1345–57.

91. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):268–77.
92. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. 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*. 2020 Aug 1;77(2):198–209.

**TABELA 1 - Características dos estudos incluídos na análise (n=40)**

Autor e referência	Local do estudo	Tipo de estudo	Técnica da autópsia	Número de casos	Tempo entre a morte e a autópsia	Média de idade	Sexo
Mucheleng'anga <i>et al.</i> <sup>54</sup>	Lusaka, Zâmbia	Série de casos	Autópsia completa	21	24 a 72 horas	40 ±12,3 (20-73)	Homens (14); Mulheres (7)
Aschman <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Berlim, Alemanha	Coorte	Autópsia (deltoide, quadríceps, pulmão e coração)	43*	NR	72 (26-92)	Homens (31); Mulheres (12)
Himwaze <i>et al.</i> <sup>30</sup>	Lusaka, Zâmbia	Série de casos	Autópsia (Cérebro, pulmão, coração, fígado, rim e baço)	29	24 a 72 horas	45 (19-82)	Homens (17); Mulheres (12)
Greuel <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Berlim, Alemanha	Coorte	Autópsia completa	6	NR	31,5 (26-46)	Homens (3); Mulheres (3)
Attoh <i>et al.</i> <sup>33</sup>	Accra, Gana	Série de casos	Autópsia (Cérebro, pulmão, coração, fígado, rim)	20	até 2 dias	52,3 (20-79)	Homens (10); Mulheres (10)
Jamal <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Nova Iorque, EUA	Série de casos	9 autópsias completas e 5 apenas pulmão	14	24 a 72 horas (1 caso após 189 horas)	66,5 (32-94)	Homens (6); Mulheres (8)
McMullen <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Califórnia; EUA	Série de casos	Autópsia completa (1 apenas pulmão e coração)	16	NR	65 (36-84)	Homens (7); Mulheres (9)
Bryce <i>et al.</i> <sup>36</sup>	Nova Iorque, EUA	Série de casos	Autópsia completa	102	Até 24 horas	68 (29-94)	Homens (57); Mulheres (43)
Deinhardt-Emmer <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Holanda	Série de casos	Autópsia completa	11	Até 15 horas	72,2 (52-87)	Homens (7); Mulheres (4)
Williams <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Ontário, Canadá	Série de casos	Autópsia minimamente invasiva	5	NR	71 (51-94)	Homens (3); Mulheres (2)
Jackson <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Novo México, EUA	Série de casos	Autópsia completa	20	NR	55 (29-82)	Homens (17); Mulheres (3)
Skok <i>et al.</i> <sup>40</sup>	Áustria	Coorte	Autópsia completa	28	Média de 50,3 horas ±28,6	80,7 (57-96)	Homens (16); Mulheres (12)
Chmielik <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Polônia	Série de casos	Autópsia completa	3	NR	61 (56-68)	Homens (3)
Elsoukkary <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Nova Iorque, EUA	Coorte	Autópsia completa	30	5 a 382 horas	68 (30-100)	Homens (21); Mulheres (9)
Brook <i>et al.</i> <sup>43</sup>	Boston, EUA	Coorte	Autópsia minimamente invasiva	5	3 horas	77 (58-91)	Homens (2); Mulheres (3)
Falasca <i>et al.</i> <sup>44</sup>	Roma, Itália	Coorte	Autópsia (pulmão, coração, fígado, rim, baço e medula óssea)	22	NR	68 (27-92)	Homens (15); Mulheres (7)
Oprinca <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Transilvânia, Romênia	Série de casos	Autópsia completa (1) Toraco-abdominal (2)	3	NR	58,5 (27-79)	Homens (2); Mulher (1)

**TABELA 1** – (continuação) Características dos estudos incluídos na análise (n=40)

Autor e referência	Local do estudo	Tipo de estudo	Técnica da autópsia	Número de casos	Tempo entre a morte e a autópsia	Média de idade	Sexo
Rommelink <i>et al.</i> <sup>46</sup>	Bruxelas, Bélgica	Coorte	Autópsia completa	17	Até 5 dias	72 (62-77)	Homens (12) Mulheres (5)
Bradley <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Washington, EUA	Série de casos	Autópsia completa	14	NR	73,5 (42-84)	Homens (6) Mulheres (8)
Beigmohammadi <i>et al.</i> <sup>51</sup>	Teerã, Irã	Série de casos	Autópsia minimamente invasiva	7 (5 com tecido cardíaco)	Até 1 hora	67,85 (46-84)	Homens (5) Mulheres (2)
Edler <i>et al.</i> <sup>52</sup>	Hamburgo, Alemanha	Série de casos	Autópsia completa	80	1 a 41 horas	79,2 (52-96)	Homens (46) Mulheres (34)
Fox <i>et al.</i> <sup>53</sup>	New Orleans, EUA	Série de casos	Autópsia pulmonar e cardíaca	10	NR	63 (44-78)	NR
Sekulic <i>et al.</i> <sup>54</sup>	EUA	Série de casos	Autópsia completa	2	P1: 29 horas; P2: 39 horas	69 (57-81)	Homens (2)
Schaller <i>et al.</i> <sup>55</sup>	Augsburgo, Alemanha	Série de casos	Autópsia completa	10	NR	79 (64-90)	Homens (7) Mulheres (3)
Tian <i>et al.</i> <sup>56</sup>	Wuhan, China	Série de casos	Autópsia minimamente invasiva	4 (2 autópsias cardíacas)	1 hora	73 (59-81)	Homens (3) Mulheres (1)
Barton <i>et al.</i> <sup>57</sup>	Oklahoma, EUA	Série de casos	Autópsia completa	2	NR	59,5 (42-77)	Homens (2)
Daisley <i>et al.</i> <sup>58</sup>	República de Trindade e Tobago	Série de casos	Autópsia completa	2	NR	50 (16-84)	Homens (2)
Duarte-Neto <i>et al.</i> <sup>59</sup>	São Paulo, Brasil	Série de casos	Autópsia minimamente invasiva	5	8 a 14 horas	7 meses a 15 anos	Homens (1) Mulheres (3)
Sang <i>et al.</i> <sup>60</sup>	Alabama, EUA	Coorte	Autópsia cardíaca	50	NR	63,5 (31-94)	Homens (36) Mulheres (14)
Rapkiewicz <i>et al.</i> <sup>61</sup>	Nova Iorque, EUA	Coorte	Autópsia completa	7	NR	57,4(44-65)	Homens (3) Mulheres (4)
Hanley <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Londres, Inglaterra	Série de casos	9 Autópsias completas e 1 minimamente invasiva	10	NR	73 (52-79)	Homens (7) Mulheres (3)
Mikhaleva <i>et al.</i> <sup>64</sup>	Rússia	Coorte	Autópsia completa	100	NR	70,8 (45-95)	Homens (47) Mulheres (53)
Hirschbühl <i>et al.</i> <sup>65</sup>	Augsburgo, Alemanha	Coorte	15 autópsias completas e 4 parciais (pulmão, fígado, rim e baço)	19	NR	73 (57-90)	Homens (18) Mulheres (5)
Haslbauer <i>et al.</i> <sup>66</sup>	Basileia, Suíça	Coorte	21 autópsias completas e 2 autópsias parciais (pulmão, coração e vias aéreas superiores)	23	NR	76	Homens (13) Mulheres (1)
Bearse <i>et al.</i> <sup>67</sup>	Massachusetts, EUA	Coorte	Autópsia cardíaca	40	NR	67 (21-89)	Homens (27) Mulheres (14)

**TABELA 1** – (continuação) Características dos estudos incluídos na análise (n=40)

Autor e referência	Local do estudo	Tipo de estudo	Técnica da autópsia	Número de casos	Tempo entre a morte e a autópsia	Média de idade	Sexo
Wichmann <i>et al.</i> <sup>68</sup>	Hamburgo, Alemanha	Coorte	Autópsia completa	12	1 a 5 dias	73 (52-87)	Homens (9) Mulheres (3)
Menter <i>et al.</i> <sup>69</sup>	Suíça	Coorte	17 autópsias completas e 4 autópsias parciais (pulmão, coração e vias aéreas superiores)	21	11 a 84,5 horas	76 (53-96)	Homens (17) Mulheres (4)
Tombolini <i>et al.</i> <sup>50</sup>	Itália	Série de casos	Autópsia completa	2	NR	64 (61-67)	Mulheres (2)
De-Giorgio <i>et al.</i> <sup>63</sup>	Itália	Coorte	Autópsia completa	9	NR	77,3 (71-99)	Mulheres (9)
Grosse <i>et al.</i> <sup>47</sup>	Linz, Áustria	Série de casos	Autópsia cardíaca e pulmonar	14	NR	82 (55-94)	Homens (9) Mulheres (5)

**Legenda:** EUA- Estados Unidos da América; NR- Não relatado; \* 42 casos com PCR +, um sem PCR / 11 casos sem COVID-19 (excluídos da tabela) PCR – Reação em cadeia polimerase (*polymerase chain reaction*)

**TABELA 2 - Dados clínicos dos pacientes dos estudos analisados**

<b>Autor e referência</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Comorbidades principais (n)</b>	<b>Sintomas apresentados (n)</b>	<b>Causa da morte (n)</b>
Mucheleng'anga <i>et al.</i> <sup>54</sup>	21	HIV (1); Hipertensão (3); Tuberculose (1); Diabetes (1); Obesidade (3); Pneumonia (1); Gravidez (1); Abuso de álcool e drogas (1)	Dispneia (7); Tosse (6); Febre (1); Cefaleia (3); Astenia (3); Dor torácica (5) Vômitos (1); Diarreia (1); Dor em articulações (1); Espirros (1)	DAD (3); Pneumonia (2); TEP (16)
Aschman <i>et al.</i> <sup>31</sup>	43 (42 com PRC +, um sem PCR)/ 11 casos sem COVID-19 (excluídos da tabela)	Hipertensão (21); Fibrilação atrial (15); Infarto (12); Demência (7); Neoplasia/tumor maligno (6); Asma (4); Insuficiência renal crônica (4); Insuficiência cardíaca crônica (3); Diabetes (3); Hipotireoidismo (3); Abuso de álcool (2); Polineuropatia (2); Cirrose (1)	NR	COVID-19 (38); Enfisema pulmonar (3); Doença cardíaca crônica (3); Neoplasia/tumor maligno (1)
Himwaze <i>et al.</i> <sup>30</sup>	29	HIV (8); Hipertensão (6); Tuberculose (3); Diabetes (3); Gravidez (2); Passado de AVC (1); Malária (1); Leptospirose (1); DAC (1); Intoxicação por Paraquat (1); Anemia falciforme (1)	Dispneia (24); Tosse (9); Febre (11); Cefaleia (6); Astenia (4); Vômitos (2); Diarreia (2); Lesão oral (1) Dor abdominal (1)	Dano alveolar difuso (9); Pneumonia (6); TEP (14)
Greuel <i>et al.</i> <sup>32</sup>	6	Abuso de nicotina (1); Asma (1); Insuficiência cardíaca direita (1); Obesidade (4); Neoplasia/ Tumor maligno (1) Toxoplasmose (1)	Dispneia (1); Febre (1); Tosse (1); Cefaleia (1); Mialgia (1); Não foi informado o sintoma de 4 pacientes	Falência de múltiplos órgãos séptica (3); Isquemia mesentérica aguda (1); Falência cardíaca (1) ; Choque hemorrágico (1)
Attoh <i>et al.</i> <sup>33</sup>	20	HIV (1); Hipertensão (12); Diabetes (9); Obesidade (3); Gravidez (2); Doença renal crônica (1); Bronquite (1); Mixoma atrial (1); Tireoidectomia (1)	Dispneia (17); Febre (6); Cefaleia (4); Dor de garganta (2); Fadiga (1) Astenia (3); Dor torácica (1); Vômitos (2); Diarreia (2); Tontura (1); Palpitações (2); Afasia e Hemiparesia (1); Dor em membros inferiores (1); Tosse(7); Anorexia (1); Letargia (2) Mal-estar (3); Fraqueza (2); Distensão abdominal (1)	Pneumonia por COVID-19 (19); TEP (6); Isquemia de pequenos vasos (1); Infecção bacteriana secundária (1)
Jamal <i>et al.</i> <sup>62</sup>	14	Hipertensão (10); Doença renal crônica (4); Asma (4); Diabetes (4); Cirrose (2); Demência (2)	NR	Pneumonia por COVID-19 (14)



TABELA 2 – (continuação) Dados clínicos dos pacientes dos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Comorbidades principais (n)	Sintomas apresentados (n)	Causa da morte (n)
McMullen <i>et al.</i> <sup>35</sup>	16	Diabetes (5); Hipertensão (3); Demência (4); Tumor maligno/neoplasia (3); Defeito cardíaco congênito (1); Leucemia (1); Doença renal crônica (2); DPOC (1); Doença arterial periférica (1)	NR	NR
Bryce <i>et al.</i> <sup>36</sup>	102	Hipertensão (62); Diabetes (43); DAC (32); Asma (18); Doença renal crônica (30); DAC (32); Asma (18); Falência cardíaca (13); Fibrilação atrial (10); Obesidade (11); Coinfecções (14); Câncer (7); DPOC (5) Transplantados (6)	Febre (37); Mal-estar (38); Dispneia (64); Tosse (39); Diarreia (15)	NR
Deinhardt-Emmer <i>et al.</i> <sup>37</sup>	11	Diabetes (7); Hipertensão (4); DPOC (2); DAC (1); Falência cardíaca crônica (3); Doença renal crônica (6); Neoplasia/ Tumor maligno (1); Arteriosclerose (1); Doença arterial periférica (2)	NR	<b>P1:</b> Falência de múltiplos órgãos; <b>P2:</b> TEP; <b>P3:</b> Falência de múltiplos órgãos; <b>P4:</b> Falência pulmonar; <b>P5:</b> Suspeita de infecção miocárdica; <b>P6:</b> Falência pulmonar; <b>P7:</b> Falência pulmonar; <b>P8:</b> Falência pulmonar; <b>P9:</b> Falência respiratória; <b>P10:</b> Pneumonia; <b>P11:</b> Pneumonia
Williams <i>et al.</i> <sup>38</sup>	5	DPOC (2); Hipertensão (4); DAC (3); Diabetes (2); Amiloidose (1); Demência (1)	<b>P1:</b> Astenia, dispneia e possível febre; <b>P2:</b> Tosse e possível febre; <b>P3:</b> Sintomas específicos não relatados; <b>P4:</b> Otalgia e febre; <b>P5:</b> Tontura e síncope	NR
Jackson <i>et al.</i> <sup>39</sup>	20	Diabetes (4); Hipertensão (5); Aterosclerose (7); Cardiopatia hipertensiva (4); DPOC (1); Asma (1); Doença renal crônica (1)	Dispneia (10); Tosse (6); Febre (6); Mal-estar (6); Dor no peito ou desconforto (5)	NR
Skok <i>et al.</i> <sup>40</sup>	28	Diabetes (8); Obesidade (4); Hipertensão (23); DPOC (5) Doença cerebrovascular (8); Demência (11); Tumor maligno (7)	NR	Broncopneumonia (14); AVE (1) Infarto pulmonar (9); Síndrome da angústia respiratória (4);
Chmielik <i>et al.</i> <sup>41</sup>	3	<b>P1:</b> Obesidade; <b>P2:</b> Obesidade; <b>P3:</b> Obesidade e diabetes	<b>P1:</b> Dispneia, febre e sinais de insuficiência cardíaca; <b>P2:</b> Febre, dispneia, tosse, fraqueza e perda do olfato e do paladar; <b>P3:</b> Febre, tosse e fadiga	<b>P1:</b> Falência de múltiplos órgãos; <b>P2:</b> PCR; <b>P3:</b> PCR

TABELA 2 – (continuação) Dados clínicos dos pacientes dos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Comorbidades principais (n)	Sintomas apresentados (n)	Causa da morte (n)
Edler <i>et al.</i> <sup>52</sup>	80	Hipertensão (26); Diabetes (18); DPOC (18)	NR	Pneumonia (67); Embolia pulmonar (8); Sepsis (9); Endocardite (2); Câncer metastático (1); Infecção miocárdica (2); Bronquite purulenta (2); Descompensação cardíaca (1); Tamponamento cardíaco (1); Cirrose e falência hepática (1)
Fox <i>et al.</i> <sup>53</sup>	10	<b>P1:</b> Hipertensão, diabetes e Doença renal crônica; <b>P2:</b> Diabetes, hipertensão; <b>P3:</b> Hipertensão e tireoidectomia; <b>P4:</b> Hipertensão, diabetes, artrite reumatoide; <b>P5:</b> Diabetes; <b>P6:</b> Histórico médico não disponível; <b>P7:</b> Hipertensão, Polimiose, apneia obstrutiva do sono; <b>P8:</b> DPOC, hipertensão, fibrilação atrial; <b>P9:</b> Hipertensão; <b>P10:</b> Diabetes e fim do estágio de doença renal	Febre moderada e tosse, com descompensação respiratória aguda (10)	COVID-19
Sekulic <i>et al.</i> <sup>54</sup>	2	<b>P1:</b> Demência, DAC, evidência de massa em pulmão direito, fibrilação atrial, Insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença renal crônica; <b>P2:</b> Hipertensão, obesidade e diabetes	<b>P1:</b> Tosse, febre, dispneia; <b>P2:</b> Tosse, dispneia, febre, cefaleia, mal-estar e sintomas gastrointestinais.	<b>P1:</b> Falência respiratória secundária ao COVID-19; <b>P2:</b> Falência de múltiplos órgãos secundária ao COVID-19
Schaller <i>et al.</i> <sup>55</sup>	10	Hipertensão (7); Aterosclerose (5); DAC (1); DPOC (2); Diabetes (2); Obesidade (3); Demência (1)	Febre, tosse e dispneia	NR
Tian <i>et al.</i> <sup>56</sup>	4 (2 autópsias cardíacas)	<b>P1:</b> Leucemia; <b>P2:</b> Cirrose; <b>P3:</b> Diabetes e hipertensão; <b>P4:</b> Transplante renal	Febre (4)	NR
Barton <i>et al.</i> <sup>57</sup>	2	<b>P1:</b> hipertensão; <b>P2:</b> Distrofia muscular miotônica	<b>P1:</b> Calafrio, febre, astenia, dispneia. <b>P2:</b> Febre, dispneia, tosse e dor abdominal.	COVID-19
Daisley <i>et al.</i> <sup>58</sup>	2	<b>P1:</b> Sem comorbidades. <b>P2:</b> Hiperplasia prostática benigna	Ambos se apresentavam clinicamente bem.	NR
Tombolini <i>et al.</i> <sup>50</sup>	2	<b>P1:</b> Diabetes e tireoidite de Hashimoto. <b>P2:</b> Sem comorbidades.	<b>P1:</b> Sintomas semelhantes à gripe e febre. <b>P2:</b> Sintomas semelhantes à gripe e febre.	NR

TABELA 2 – (continuação) Dados clínicos dos pacientes dos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Comorbidades principais (n)	Sintomas apresentados (n)	Causa da morte (n)
Duarte-Neto <i>et al.</i> <sup>59</sup>	5	Carcinoma adrenal e Síndrome de Edwards (2); Obesidade (2); Asma (1);	<b>P1:</b> Febre e tosse; <b>P2:</b> Congestão nasal, dispneia. <b>P3:</b> Febre, mialgia, odinofagia, dor abdominal, dispneia, insuficiência cardíaca severa, choque refratário. <b>P4:</b> Febre, dor abdominal, taquicardia e taquipneia. <b>P5:</b> Odinofagia, febre, cefaleia, adinamia, vômito, alteração do nível de consciência.	<b>P1:</b> Falência respiratória e choque; <b>P2:</b> Falência respiratória. <b>P3:</b> Síndrome inflamatória multisistêmica secundária ao COVID-19. <b>P4:</b> Falência de múltiplos órgãos. <b>P5:</b> Choque refratário e acidose severa
Sang <i>et al.</i> <sup>60</sup>	50	Obesidade (25); Hipertensão (45); Diabetes (28) Hiperlipidemia (16); DAC (7); Insuficiência cardíaca congestiva (5); Doença renal crônica (15); Doença pulmonar crônica (15)	NR	Pneumonia por COVID-19 (18); Infarto miocárdico (3); Sarcoidose cardíaca (1); Cardiomiopatia dilatada (2); Cirrose descompensada (1); AVC (1); Glioblastoma multiforme (1)
Rapkiewicz <i>et al.</i> <sup>61</sup>	7	<b>P1:</b> Hipertensão, diabetes, obesidade, DPOC, câncer de pulmão. <b>P2:</b> Hipertensão, diabetes, obesidade e DAC. <b>P3:</b> Hipertensão, diabetes. <b>P4:</b> Hipertensão, diabetes, obesidade, carcinoma de células renais. <b>P5:</b> Hipertensão, obesidade, apneia obstrutiva do sono. <b>P6:</b> obesidade. <b>P7:</b> Hipertensão, diabetes, cirrose, doença renal crônica e hipotireoidismo	<b>P1:</b> Dispneia e sintomas semelhantes a gripe; <b>P2:</b> Febre, calafrio, dispneia. <b>P3:</b> Febre, tosse, dispneia. <b>P4:</b> Febre, tosse, mialgia; <b>P5:</b> Febre, tosse e dispneia; <b>P6:</b> Febre, tosse, dispneia, mal-estar; <b>P7:</b> Tosse e dispneia	Parada cardiorrespiratória (2); Acidemia refratária, choque e hipoxemia (4); Choque e hipoxemia (1); Choque e acidemia refratária (1)
Hanley <i>et al.</i> <sup>62</sup>	10	Hipertensão (4); DPOC (3); Diabetes (2); Apneia obstrutiva do sono (2); Doença cardíaca isquêmica (2) Demência (2); Fibrose pulmonar (1); Obesidade (1) Doença renal crônica (1); Cirrose (1)	<b>P1:</b> Dispneia, cianose, tosse e febre; <b>P2:</b> Tosse, dispneia e febre. <b>P3:</b> Tosse, dispneia, dor torácica, diarreia e febre. <b>P4:</b> Tosse, febre, dispneia, disfagia e confusão. <b>P5:</b> Não relatado (apresentou um AVE). <b>P6:</b> tosse, febre e dispneia. <b>P7:</b> Febre, dor de garganta e dor no ombro. <b>P8:</b> mal-estar generalizado. <b>P9:</b> Diarreia e vômito. <b>P10:</b> mal-estar, dispneia, tosse, dor pleurítica, dor abdominal e diarreia.	<b>P1- P5:</b> Pneumonia por COVID-19; <b>P6:</b> Falência de múltiplos órgãos. <b>P7:</b> SARS-CoV-2. <b>P8- P10:</b> Pneumonia por COVID-19.
Mikhaleva <i>et al.</i> <sup>64</sup>	100	Hipertensão (81); Diabetes (21); Obesidade (26); Câncer (8); Esteatose hepática (1); DPOC (1); Asma (1) Amiloidose cardíaca (1); Rim policístico (1)	NR	NR

TABELA 2 – (continuação) Dados clínicos dos pacientes dos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Comorbidades principais (n)	Sintomas apresentados (n)	Causa da morte (n)
Hirschbühl <i>et al.</i> <sup>65</sup>	19	Hipertensão (13); Fibrilação atrial (11); DAC (5); Cardiomiopatia (5); Arteriosclerose (9); Diabetes (6); Obesidade (9); Doença renal crônica (7); Doença respiratória crônica (5)	Febre (9); Tosse (13); Dispneia (11); Diarreia (1)	Falência cardíaca aguda (1) COVID-19 (18);
Haslbauer <i>et al.</i> <sup>66</sup>	23	Hipertensão (21); DAC (14); DPOC (4); Diabetes (11)	Tosse (19); Dispneia (11); Febre (15)	Falência respiratória por COVID-19 (23)
Bearse <i>et al.</i> <sup>67</sup>	40	Hipertensão (27); Diabetes (14); Hiperlipidemia (17); DAC (2); Doença autoimune (4)	NR	Pneumonia (35)
Wichmann <i>et al.</i> <sup>68</sup>	12	<b>P1:</b> Obesidade; <b>P2:</b> Parkinson, doença renal crônica, DAC, Doença arterial periférica; <b>P3:</b> Pneumopatia granulomatosa e hipertensão arterial; <b>P4:</b> Diabetes, obesidade e asma; <b>P5:</b> DAC; <b>P6:</b> Síndrome de Down, epilepsia e demência; <b>P7:</b> Fibrilação atrial, DAC; <b>P8:</b> Parkinson, diabetes, DAC; <b>P9:</b> Câncer pulmonar, DPOC, DAC, doença renal crônica; <b>P10:</b> Diabetes, hipertensão, retocolite ulcerativa; <b>P11:</b> DAC, hipertensão, asma, Fibrilação atrial; <b>P12:</b> Obesidade	NR	Pneumonia (10); Embolia pulmonar (4); Bronquite purulenta (1)
Menter <i>et al.</i> <sup>69</sup>	21	Hipertensão (21); Doença cardiovascular (15); DPOC (3); Diabetes (7); Condição neurológica crônica (5) Malignidade (3); Doença hepática crônica (2); Doença renal crônica (4); Imunossupressão adquirida (1)	Tosse (16); Febre (12); Dispneia (10); Diarreia (1)	Falência respiratória
De-Giorgio <i>et al.</i> <sup>63</sup>	9	<b>P1:</b> Diabetes, vasculopatia cerebral crônica <b>P2:</b> AVE, epilepsia, Parkinson secundário, demência senil, <b>P3:</b> Informações não disponíveis; <b>P4:</b> Informações não disponíveis; <b>P5:</b> Diabetes, hipomobilidade, <b>P6:</b> DPOC, Fibrilação atrial, Obesidade e falência renal crônica; <b>P7:</b> DPOC, hipertensão, Falência renal crônica, diabetes, poliartrite; <b>P8:</b> Hipertensão, poliartrite, leucoencefalopatia cerebrovascular; <b>P9:</b> Informações não disponíveis	NR	Intoxicação por monóxido de carbono (5) Pneumonia por COVID-19 (3) Morte cardíaca súbita no COVID-19
Grosse <i>et al.</i> <sup>47</sup>	14	DAC (14); Cardiomiopatia (5); Histórico de infarto (2); Hipertensão (8); Demência (5); Histórico de AVC (2); Doença renal (7); Diabetes (5); Tumor maligno (5); DPOC (6)	Febre (11); Dispneia (13); Fadiga (10); Tosse (7); Diarreia (1)	NR

TABELA 2 – (continuação) Dados clínicos dos pacientes dos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Comorbidades principais (n)	Sintomas apresentados (n)	Causa da morte (n)
Elsoukkary <i>et al.</i> <sup>42</sup>	30	Hipertensão (21); Obesidade (10); Diabetes (20); DAC (6); Falência cardíaca crônica (6)	Febre (14); Tosse (17); Dispneia (26); Anosmia (2); Diarreia (1)	NR
Brook <i>et al.</i> <sup>43</sup>	5	<b>P1:</b> Doença renal crônica, câncer de próstata, embolia pulmonar e hipertensão; <b>P2:</b> Hipertensão, diabetes, ataque isquêmico transitório, demência; <b>P3:</b> Hipertensão, diabetes, doença renal crônica, obesidade; <b>P4:</b> Doença renal crônica, hipertensão; <b>P5:</b> Miastenia gravis, hipertensão e fibrilação atrial.	<b>P1:</b> Febre e mal-estar; <b>P2:</b> Febre, hipóxia, estresse respiratório; <b>P3:</b> Febre, calafrio, tosse, diarreia, náusea e vômito; <b>P4:</b> Dispneia, tosse e fadiga; <b>P5:</b> Febre e mal-estar	NR
Falasca <i>et al.</i> <sup>44</sup>	22	DPOC (6); Tumor maligno (5); Hipertensão (4); HIV (1); Diabetes (4); Esquizofrenia (1); Doença renal (2)	NR	Falência cardiorrespiratória (22)
Oprinca <i>et al.</i> <sup>45</sup>	3	<b>P1:</b> Hipertensão, diabetes, cardiopatia isquêmica, fibrilação atrial; <b>P2:</b> Obesidade e histórico de internações por infecções das vias aéreas superiores; <b>P3:</b> Hipertensão, cardiopatia isquêmica, falência cardíaca crônica, insuficiência mitral, fibrilação atrial, doença renal crônica, aterosclerose generalizada	<b>P1:</b> Vômitos, dor abdominal, perda de apetite, tosse, fadiga, dispneia e febre; <b>P2:</b> Tosse e dispneia; <b>P3:</b> Melena e hematoquezia	<b>P1 e P2:</b> Injúria pulmonar direta secundária à pneumonia viral <b>P3:</b> Hemorragia intestinal difusa
Remmelink <i>et al.</i> <sup>46</sup>	17	Hipertensão (10); Diabetes (9); DAC (4); Câncer (4); Doença cerebrovascular (4); Falência renal crônica (3) Cirrose (2)	NR	Choque cardiogênico (1); Falência de múltiplos órgãos (7); Choque séptico (4); Morte súbita (1); Falência respiratória (9); Isquemia mesentérica (1)
Bradley <i>et al.</i> <sup>49</sup>	14	Doença renal crônica (5); Diabetes (5); Obesidade (5); Hipertensão pulmonar (1); Insuficiência cardíaca (4); Demência (1)	Tosse (6); Febre (8); Calafrio (1); Fadiga (1); Dispneia (11); Náuseas e vômitos (1)	Pneumonia por COVID-19 (2); Cardiomiopatia (1); Pneumonia por aspiração e sepse (1); Síndrome da angústia respiratória aguda (7); Falência respiratória (2); Fibrilação ventricular (1)
Beigmohammadi <i>et al.</i> <sup>51</sup>	7 (5 com tecido cardíaco)	Hipertensão (4); Diabetes (1); Artrite reumatoide (1); Doença valvar cardíaca (1)	Febre (7); Dispneia (6); Náusea (2); Vômito (2); Mialgia (2); Cefaleia (1); Diarreia (1); Anorexia (1)	NR

**Legenda:** DAD- Dano alveolar difuso; HIV- Vírus da imunodeficiência humana; DAC- Doença arterial coronariana; AVC- Acidente vascular cerebral; DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica; TEP- Tromboembolismo pulmonar; NR- Não relatado; P (1,2...) – Paciente

TABELA 3 - Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos

Autor e referência	Número de casos	Técnica da autópsia	Achados nas autópsias				
			Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Presença de SARS-CoV-2	Miocardite (n)	Isquemia aguda (n)
Mucheleng'anga <i>et al.</i> <sup>54</sup>	21	Autópsia completa	NR	Tromboembolismo cardíaco (1)	NR	0	0
Aschman <i>et al.</i> <sup>31</sup>	42	Autópsia (deltoide, quadríceps, pulmão e coração)	NR	Miocardite (12)	12	12	0
Himwaze <i>et al.</i> <sup>30</sup>	29	Autópsia (Cérebro, pulmão, coração, fígado, rim e baço)	Cardiomegalia (1) (700g)	Tromboembolismo cardíaco (3)	NR	1	0
Greuel <i>et al.</i> <sup>32</sup>	6	Autópsia completa	NR	Miocardite (1); Aterosclerose coronária (1); Dano cardíaco direito crônico (1); Trombo apical (1)	NR	1	0
Attoh <i>et al.</i> <sup>33</sup>	20	Autópsia (Cérebro, pulmão, coração, fígado, rim)	NR	Miócitos espessados (1); Trombo em vaso associado a mixoma (1); Trombo na superfície do endocárdio (1); Trombose coronária (1)	NR	0	0
Jamal <i>et al.</i> <sup>62</sup>	14	9 autópsias completas e 5 apenas pulmão	NR	Alterações hipertensivas (14) Aterosclerose severa (1)	Negativo em 9 casos e não avaliado em 5 casos	0	1
McMullen <i>et al.</i> <sup>35</sup>	16	Autópsia completa (1 apenas pulmão e coração)	<b>P1:</b> Cardiomegalia (621g); <b>P2:</b> Tríade de Fallot; <b>P3:</b> SA; <b>P4:</b> SA; <b>P5:</b> Cardiomegalia (694,3g); <b>P6:</b> SA; <b>P7:</b> Cardiomegalia (630,9g); <b>P8:</b> SA; <b>P9:</b> SA; <b>P10:</b> SA; <b>P11:</b> Cardiomegalia (568,1g); <b>P12:</b> SA; <b>P13:</b> SA; <b>P15:</b> SA; <b>P16:</b> SA	<b>P1:</b> SA; <b>P2:</b> SA; <b>P3:</b> SA; <b>P4:</b> Hipertrofia do miócito; <b>P5:</b> Hipertrofia do miócito, Área de neutrofilia ao redor dos vasos; <b>P6:</b> Hipertrofia dos miócitos; <b>P7:</b> SA; <b>P8:</b> SA; <b>P9:</b> SA; <b>P10:</b> SA; <b>P11:</b> SA; <b>P12:</b> SA; <b>P13:</b> Hipertrofia dos miócitos; <b>P14:</b> SA; <b>P15:</b> Fibrose intersticial; <b>P16:</b> Fibrose intersticial	NR	0	0

TABELA 3 – (continuação) Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Técnica da autópsia	Achados nas autópsias				
			Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Presença de SARS-CoV-2	Miocardite (n)	Isquemia aguda (n)
Deinhardt-Emmer <i>et al.</i> <sup>37</sup>	11	Autópsia completa	<b>P1:</b> Pericardite e DAC; <b>P2:</b> Hipertrofia concêntrica (600g); <b>P3:</b> SA; <b>P4:</b> Hipertrofia concêntrica; <b>P5:</b> (810g); <b>P6:</b> Hipertrofia concêntrica (610g); <b>P7:</b> SA; <b>P8:</b> DAC; <b>P9:</b> DAC; <b>P10:</b> DAC; <b>P11:</b> SA	<b>P1:</b> Fibrose moderada; <b>P2:</b> Fibrose moderada; <b>P3:</b> Isquemia crônica; <b>P4:</b> SA; <b>P5:</b> Amiloidose; <b>P6:</b> Pouca fibrose; <b>P7:</b> Pouca fibrose; <b>P8:</b> Pouca fibrose; <b>P9:</b> Fibrose moderada; <b>P10:</b> Atrofia e fibrose; <b>P11:</b> Metástase invasiva	9	0	0
Bryce <i>et al.</i> <sup>36</sup>	102	Autópsia completa	Cardiomegalia (86/97)	Inflamação intersticial crônica (4/97); Inflamação subendocárdica (1/97); Hipertrofia dos miócitos e fibrose intersticial (96/97); Inflamação epicárdica crônica (31/97); Endocardite bacteriana (2/97); Trombose de pequenos vasos (3/97) Hemofagocitose (1/97)	NR	0	0
Williams <i>et al.</i> <sup>38</sup>	5	Autópsia minimamente invasiva	NA	<b>P1:</b> Aterosclerose e cardiopatia hipertensiva; <b>P2:</b> SA; <b>P3:</b> Cardiopatia hipertensiva, aterosclerose e amiloidose; <b>P4:</b> SA; <b>P5:</b> Cardiopatia hipertensiva e aterosclerose	NR	0	0
Jackson <i>et al.</i> <sup>39</sup>	20	Autópsia completa	Aterotrombose de coronária (3); Cardiomegalia (10)	Sem inflamação significativa	N não relatado	0	0
Skok <i>et al.</i> <sup>40</sup>	28	Autópsia completa	Aterosclerose coronária (28); Hipertrofia ventricular esquerda (26)	Fibrose miocárdica(14);Amiloidose cardíaca(4)	NR	0	0
Chmielik <i>et al.</i> <sup>41</sup>	3	Autópsia completa	NR	<b>P1:</b> Micro abscesso micóticos no miocárdio; <b>P2:</b> fibrose miocárdica; <b>P3:</b> Hipertrofia dos miócitos e áreas de fibrose.	NR	0	0

TABELA 3 – (continuação) Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Técnica da autópsia	Achados nas autópsias				
			Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Presença de SARS-CoV-2	Miocardite (n)	Isquemia aguda (n)
Bradley <i>et al.</i> <sup>49</sup>	14	Autópsia	Cardiomegalia (3) Doença arterial coronária (3)	Fibrose intersticial (14); Hipertrofia dos miócitos (13); Miocardite (1); Amiloide vascular em pequenos vasos (1); Amiloidose miocárdica (1); Fibrose de substituição (7)	2	1	0
Beigmohammadi <i>et al.</i> <sup>51</sup>	7 (5 com tecido cardíaco)	Autópsia minimamente invasiva	NA	<b>P1:</b> Linfócitos e mastócitos espalhados sem evidência de necrose miocítica ou degeneração (sem miocardite); <b>P3:</b> Reação imunológica positiva para CD68, porém negativa para CD3 (sem miocardite). Processo de isquemia miocárdica altamente sugestiva; <b>P5:</b> Evidência de necrose miocítica, Inflamação intersticial severa LCA-positiva com predominância de macrófagos CD68 positivo macrófagos e agregação focal de células T CD3 positivo. <b>P6:</b> Sem achados; <b>P7:</b> Células inflamatórias majoritariamente positivas para CD68 e raras positivas para CD3. Altamente sugestivo de processo isquêmico	NR	1	3 sugestivos
Edler <i>et al.</i> <sup>52</sup>	80	Autópsia completa	Infarto miocárdico e tamponamento cardíaco (não relacionado com COVID-19 pelos autores)	Infiltrado linfocítico com sinais de miocardite, associado a cicatrizes no miocárdio (1)	24/39	1	1
Fox <i>et al.</i> <sup>53</sup>	10	Autópsia pulmonar e cardíaca	Pericárdio leve a moderadamente sanguinolento; Cardiomegalia (7); Dilatação do ventrículo direito (7)	Áreas espalhadas de necrose de miócitos isolados; Em raras áreas, linfócitos adjacentes, mas não circulando os miócitos degenerados	NR	0	N não relatado
Schaller <i>et al.</i> <sup>55</sup>	10	Autópsia completa	Sem alterações	Miocardite linfocítica moderada (4); Sinais de epicardite (2)	NR	4	0



TABELA 3 – (continuação) Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Técnica da autópsia	Achados nas autópsias				
			Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Presença de SARS-CoV-2	Miocardite (n)	Isquemia aguda (n)
Sekulic <i>et al.</i> <sup>54</sup>	2	Autópsia completa	<b>P1:</b> Cardiomegalia (620g) e alterações associadas à DAC (estenose severa de coronárias, vasos de enxerto patente e fibrose intersticial de substituição moderadamente extensa); <b>P2:</b> Cardiomegalia (560g) com hipertrofia ventricular esquerda, DAC levemente calcificada	<b>P1:</b> Sem alterações significativas; <b>P2:</b> Sem alterações relacionadas	1	0	0
Tian <i>et al.</i> <sup>56</sup>	4 (2 autópsias cardíacas)	Autópsia minimamente invasiva	NA	Miocárdio aparentando formato irregular e citoplasma escuro (não foi o suficiente para interpretação de uma isquemia miocárdica aguda) (1); Vários níveis de edema, fibrose intersticial e hipertrofia miocárdica. (2)	1	0	0
Barton <i>et al.</i> <sup>57</sup>	2	Autópsia completa	<b>P1:</b> Coração com 402g; <b>P2:</b> Coração com 372g, presença de estrias gordurosas em camada íntima da aorta	<b>P1:</b> Isquemia aguda e aterosclerose de aorta abdominal. <b>P2:</b> Sem alterações	NR	0	1
Daisley <i>et al.</i> <sup>58</sup>	2	Autópsia completa	<b>P1:</b> Efusão pericárdica (30ml), Cardiomegalia. <b>P2:</b> Aterosclerose (20% de estenose)	<b>P1:</b> Alargamento do núcleo do miócito; <b>P2:</b> Regiões focais de isquemia distribuídas globalmente	NR	0	1
Duarte-Neto <i>et al.</i> <sup>59</sup>	5	Autópsia minimamente invasiva	NA	<b>P1:</b> Edema intersticial; <b>P2:</b> Edema intersticial; <b>P3:</b> Pericardite, miocardite, endocardite, necrose miocárdica; <b>P4:</b> Pequeno foco de miocardite, necrose difusa de bandas e edema intersticial; <b>P5:</b> Focos de necrose nas bandas e edema intersticial	5	2	3
Tombolini <i>et al.</i> <sup>50</sup>	2	Autópsia completa	Sem alterações	Megacariócitos no miocárdio	NR	0	0
Sang <i>et al.</i> <sup>60</sup>	50	Autópsia cardíaca	Estenose coronária (> 75%) (14); Hipertrofia (36) Dilatação do ventrículo esquerdo (26); Dilatação do ventrículo direito (28); Isquemia miocárdica aguda (4); Isquemia miocárdica progressiva (6)	Fibrose miocárdica (40);Fibrose intersticial (30) Fibrose perivascular (23); Miocardite (2); Pericardite (1); Fibrose subendocárdica (10); Isquemia aguda (8); Inflamação linfocítica,(8); Microtrombos (33); Sarcoidose cardíaca (1)	NR	2	8

TABELA 3 – (continuação) Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Técnica da autópsia	Achados nas autópsias				
			Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Presença de SARS-CoV-2	Miocardite (n)	Isquemia aguda (n)
Rapkiewicz <i>et al.</i> <sup>61</sup>	7	Autópsia completa	Palidez associado à hemorragia periférica na junção entre os ventrículos posteriores e o septo interventricular (1); Palidez difusa transmural no ventrículo esquerdo e trombo branco mural na trabécula do ventrículo direito (1)	Megacariócitos associados a microtrombo fibrinoso (7); Inflamação epicárdica (1); Inflamação focal com linfócitos (1); Infarto miocárdico septal associado a trombose venosa intramiocárdica (1); Trombose venosa epicárdica (1); Isquemia cardíaca recente (3) Trombos de fibrina murais (2)	NR	0	4
Hanley <i>et al.</i> <sup>62</sup>	10	9 Autópsias completas e 1 minimamente invasiva	Trombo agudo na artéria coronária direita (2); Trombo no átrio direito (1); Pericardite (2); Hipertrofia ventricular esquerda (4); Amiloidose cardíaca (1); Efusão pericárdica (3)	Trombo na microcirculação cardíaca (5); Dano miocárdico agudo (1); Contração da banda necrosada no miocárdio e subendocárdio (1); Pericardite fibrinosa contendo fungo (1); Pericardite aguda microscópica (1); Endocardite trombótica não bacteriana (1)	2	0	2
Mikhaleva <i>et al.</i> <sup>64</sup>	100	Autópsia completa	Isquemia miocárdica (5/29); Cardiomegalia Hipertrofia ventricular esquerda	Desordem metabólica miocárdica (6); Cardioesclerose pós infarto (23); Isquemia miocárdica (5/29)	NR	0	5
Hirschbühl <i>et al.</i> <sup>65</sup>	19	15 autópsias completas e 4 parciais	Cardiomiopatia	Arteriosclerose	4	0	0
Bearse <i>et al.</i> <sup>67</sup>	40	Autópsia cardíaca	Cardiomegalia; Coronariopatia severa (8)	Miocardite (4); Isquemia miocárdica (3)	30	4	3
Haslbauer <i>et al.</i> <sup>66</sup>	23	21 autópsias completas e 2 autópsias parciais	Hipertrofia (19); Dilatação atrial (7); Aterosclerose de coronária (22); Estenose de coronária (3); Aterosclerose aórtica (23)	Hipertrofia (21); Fibrose intersticial (12); Fibrose de substituição (5); Fibrina capilar (5); Cicatriz pós-infarto (3); Necrose isquêmica (6); Dilatação dos capilares (22); Miocardite (1) Edema intersticial (15); Fibrina arteriolar (5) Micro hemorragia (13); Inflamação miocárdica CD68 positiva (9);	14	1	6

TABELA 3 – (continuação) Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Técnica da autópsia	Achados nas autópsias				
			Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Presença de SARS-CoV-2	Miocardite (n)	Isquemia aguda (n)
Wichmann <i>et al.</i> <sup>68</sup>	12	Autópsia completa	<b>P1:</b> 660g e hipertrofia excêntrica em ambos ventrículos; <b>P2:</b> 515g DAC com <i>stent</i> , passado de infarto miocárdico, aneurisma cardíaco; <b>P3:</b> 510g Hipertrofia biventricular, DAC moderada; <b>P4:</b> 605g e hipertrofia do ventrículo esquerdo; <b>P5:</b> 360g, DAC, passado de infarto miocárdico; <b>P6:</b> 250g, Sem alterações; <b>P7:</b> 415g, DAC, hipertrofia moderada, calcificação da valva mitral, passado de infarto miocárdico, lipomatose cardíaca <b>P8:</b> 575g, DAC, passado de infarto miocárdico secundário à aneurisma, hipertrofia global; <b>P9:</b> 355g, dilatação do átrio esquerdo, DAC, passado de infarto miocárdico; <b>P10:</b> 390g: DAC, passado de infarto miocárdico; <b>P11:</b> 650g DAC, substituição de valva, hipertrofia biventricular; <b>P12:</b> 745g DAC, hipertrofia	Miocardite linfocítica (1)	5	1	0
Menter <i>et al.</i> <sup>69</sup>	21	17 autópsias completas e 4 parciais	Hipertrofia miocárdica (15); Amiloidose senil (6)	Necrose miocárdica subaguda (3); Infarto miocárdico agudo (1)	N não relatado	0	1
De-Giorgio <i>et al.</i> <sup>63</sup>	9	Autópsia completa	<b>P1:</b> Hipertrofia excêntrica, LAD aterosclerose com trombo. <b>P2:</b> Hipertrofia concêntrica, aterosclerose moderada, <b>P3:</b> Hipertrofia concêntrica e aterosclerose moderada. <b>P4:</b> Hipertrofia septal e aterosclerose leve. <b>P5:</b> Hipertrofia concêntrica e aterosclerose leve. <b>P6:</b> Aterosclerose leve. <b>P7:</b> Hipertrofia septal, aterosclerose moderada e ectasia aórtica. <b>P8:</b> Hipertrofia concêntrica, aterosclerose moderada, ectasia aórtica. <b>P9:</b> Aterosclerose moderada e cicatrizes miocárdicas	<b>P1:</b> Microtrombos, miocardite, necrose isquêmica recente na fibrose miocárdica. <b>P2 a P9:</b> Doença isquêmica crônica.	NR	1	0
Grosse <i>et al.</i> <sup>47</sup>	14	Autópsia cardíaca e pulmonar	Hipertrofia miocárdica (13) Infarto miocárdico agudo (3)	Infarto miocárdico agudo (3); Fibrose miocárdica focal causada por infarto prévio (6); Amiloidose cardíaca (1); Aterosclerose (14); Presença de células inflamatórias mononucleares no miocárdio (14)	NR	0	3

TABELA 3 – (continuação) Achados das autópsias dos pacientes presentes nos estudos analisados

Autor e referência	Número de casos	Técnica da autópsia	Achados nas autópsias				
			Achados macroscópicos	Achados microscópicos	Presença de SARS-CoV-2	Miocardite (n)	Isquemia aguda (n)
Elsoukkary <i>et al.</i> <sup>42</sup>	30	Autópsia completa	Cardiomegalia (28)	Aterosclerose (> 50% de estenose) (17); Hipertrofia dos miócitos (24); Isquemia de miócitos (5); Fibrose intersticial (20); Miocardite (1)	NR	1	5
Brook <i>et al.</i> <sup>43</sup>	5	Autópsia minimamente invasiva	NA	<b>P1:</b> Áreas de fibrose; <b>P2:</b> Infiltrado linfocítico ao redor dos miócitos e dos pequenos vasos e microtrombos raros; <b>P3:</b> Infiltrado linfocítico ao redor dos miócitos e dos pequenos vasos; <b>P4:</b> Infiltrado linfocítico ao redor dos miócitos e dos pequenos vasos; <b>P5:</b> Infiltrado linfocítico ao redor dos miócitos e dos pequenos vasos	2	4	0
Falasca <i>et al.</i> <sup>44</sup>	22	Autópsia (pulmão, coração, fígado, rim, baço e medula óssea)	Aumento no tamanho e peso; Hipertrofia e dilatação dos átrios e ventrículos; O miocárdio aparentou-se pálido e com pontos de hemorragia Alguns apresentaram isquemia miocárdica, hipertrofia hipertensiva e calcificação valvar, que foram relacionadas com a idade do paciente	Hipertrofia dos miócitos; Fibrose intersticial e vascular; Focos de miocardite associados a locais de necrose, fibrose e hemorragias; Pericardite foi encontrada nos indivíduos sem comorbidades	NR	N não relatado	N não relatado
Oprinca <i>et al.</i> <sup>45</sup>	3	Autópsia completa (1), Toraco-abdominal (2)	<b>P1:</b> Cardiopatia dilatada, hipertrofia do ventrículo e átrio direitos, aterosclerose da coronária e da aorta; <b>P2:</b> Dilatação moderada do ventrículo e átrio direitos; <b>P3:</b> Dilatação do átrio e ventrículo direito e hipertrofia do ventrículo esquerdo, aterosclerose severa, aterosclerose aórtica complicada, cardiopatia isquêmica	<b>P1:</b> Edema perivascular, congestão vascular, áreas de contração de bandas e linfócitos espalhados entre as fibras miocárdicas; <b>P2:</b> Áreas de trombose em pequenos vasos, congestão vascular, edema moderado entre as fibras musculares e fibras miocárdicas tendendo a contração das bandas; <b>P3:</b> Miocardioesclerose, inflamação miocárdica antiga, edema moderado, congestão vascular e desordem circulatória aguda	NR	0	0
Rommelink <i>et al.</i> <sup>46</sup>	17	Autópsia completa	Cardiomegalia (14); Efusão pericárdica (2); Ateromatose (8)	Cardiomiopatia isquêmica crônica (15); Infarto miocárdico agudo (2); Fibrose cardíaca (5); Pericardite crônica (1)	14	0	2

**Legenda:** SA- Sem alteração; DAC- Doença arterial crônica; NR- Não relatado; NA- Não se aplica; LAD – Artéria descendente anterior esquerda P(1,2,...) – Paciente

## APÊNDICE A

### *Checklist do JBI (The Joanna Briggs Institute) para análise crítica das séries de casos \*tradução própria*

Estudo	1. Houve critérios claros para inclusão na série de casos?	2. A condição foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	3. Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	5. A série de casos teve inclusão completa de participantes?	6. Houve um relato claro da demografia dos participantes do estudo?	7. Houve relatos claros das informações clínicas dos participantes?	8. Os desfechos ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	9. Houve demonstrativos claros das informações demográficas dos locais/clínicas apresentados?	10. A análise estatística foi apropriada?	Incluir/ Excluir	Qualidade dos estudos (%)
Mucheleng'anga <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	100
Himwaze <i>et al.</i> <sup>30</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	100
Aschman <i>et al.</i> <sup>31</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	NA	Incluir	77,8
Greuel <i>et al.</i> <sup>32</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Não *	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	88,9
Attoh <i>et al.</i> <sup>33</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Jamal <i>et al.</i> <sup>34</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	NA	Incluir	66,7
McMullen <i>et al.</i> <sup>35</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Bryce <i>et al.</i> <sup>36</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	88,9
Deinhardt-Emmer <i>et al.</i> <sup>37</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Não	Sim	Sim	NA	Incluir	66,7
Williams <i>et al.</i> <sup>38</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Jackson <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Incluir	88,9
Skok <i>et al.</i> <sup>40</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Incluir	88,9
Chmielik <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Elsoukkary <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Sim	Não **	Não	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	55,6
Brook <i>et al.</i> <sup>43</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	100
Falasca <i>et al.</i> <sup>44</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	100
Oprinca <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Remmelink <i>et al.</i> <sup>46</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	100
Grosse <i>et al.</i> <sup>47</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	100
Bradley <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Tombolini <i>et al.</i> <sup>50</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não	Não	NA	Incluir	55,6
Beigmohammadi <i>et al.</i> <sup>51</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	55,6
Edler <i>et al.</i> <sup>52</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA	Incluir	88,9

Estudo	1. Houve critérios claros para inclusão na série de casos?	2. A condição foi medida de maneira padrão e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?	3. Foram usados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?	4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes?	5. A série de casos teve inclusão completa de participantes?	6. Houve um relato claro da demografia dos participantes do estudo?	7. Houve relatos claros das informações clínicas dos participantes?	8. Os desfechos ou resultados de acompanhamento dos casos foram claramente relatados?	9. Houve demonstrativos claros das informações demográficas dos locais/clínicas apresentados?	10. A análise estatística foi apropriada?	Incluir/Excluir	Qualidade dos estudos (%)
Fox <i>et al.</i> <sup>53</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Sekulic <i>et al.</i> <sup>54</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Incluir	66,7
Schaller <i>et al.</i> <sup>55</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Tian <i>et al.</i> <sup>56</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Barton <i>et al.</i> <sup>57</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8
Daisley <i>et al.</i> <sup>58</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Incluir	66,7
Duarte-Neto <i>et al.</i> <sup>59</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	88,9
Sang <i>et al.</i> <sup>60</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Incluir	66,7
Rapkiewicz <i>et al.</i> <sup>61</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	88,9
Hanley <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	88,9
De-Giorgio <i>et al.</i> <sup>63</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Não	Não	Não	NA	Incluir	55,6
Mikhaleva <i>et al.</i> <sup>64</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir	80
Hirschbühl <i>et al.</i> <sup>65</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir	90
Haslbauer <i>et al.</i> <sup>66</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Incluir	80
Bearse <i>et al.</i> <sup>67</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incluir	100
Wichmann <i>et al.</i> <sup>68</sup>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	100
Menter <i>et al.</i> <sup>69</sup>	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Incluir	77,8

\*Excluiu participantes com mais de 50 anos; \*\*1 paciente não fez PCR, apenas dados clínicos