

A Fisiopatologia Cardíaca da COVID-19

Hubert Daisley ^{1,*}, Oneka Acco ², Haille Joseph ³, Johann Daisley ⁴, Martina Daisley ⁵

¹ Departamento de Patologia, Hospital Geral de San Fernando, San Fernando, Trinidad e Tobago, Índias Ocidentais.

² Departamento de Patologia, Universidade das Índias Ocidentais, Mona, Kingston, Jamaica, Índias Ocidentais.

³ Departamento de Patologia, Hospital Geral de Scarborough, Trinidad e Tobago, Índias Ocidentais.

⁴ Departamento de Anestesiologia, Hospital Geral de Scarborough, Trinidad e Tobago, Índias Ocidentais.

⁵ Departamento de Medicina de Emergência e Acidentes, Hospital Princesa Alexandra, Anguila, Índias Ocidentais.

* Correspondência: profhdjr@gmail.com.

Resumo: O coração é um órgão-alvo chave na infecção por SARS-CoV-2. Durante a fase de doença da Covid-19 aguda, trombos de fibrina frequentemente se formam na microcirculação coronária, incluindo o vasa vasorum. Esses trombos estão predominantemente localizados nos espaços abluminais, onde se encontram os pericitos, na parede dos vasos, tanto nos vasos microvasculares quanto nos epicárdicos. Um achado histopatológico característico é a presença de depósitos difusos e focais de fibrina ao redor das fibras miocárdicas, que apresentam graus variados de degeneração e atrofia. Esse processo contribui para a lesão miocárdica, refletida tanto bioquimicamente quanto clinicamente nas fases aguda e de longo prazo da Covid-19. A fibrose miocárdica resulta dessa cascata patológica, sem uma resposta inflamatória celular concomitante associada aos depósitos de fibrina no estroma miocárdico. Durante a fase de convalescença da Covid-19 aguda, a fibrose miocárdica focal e a presença de trombos nos vasos miocárdicos permanecem aparentes, mas são esparsas. Alterações vasculares, como trombos de fibrina na microcirculação cardíaca, apresentam semelhanças com aquelas observadas na microcirculação pulmonar na Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19 grave; Fase de doença; Fase de Declínio; Microcirculação coronária; Trombos de fibrina; Pericito; Espaço abluminal; Vasa vasorum.

Citação: Daisley H, Acco O, Joseph H, Daisley J, Daisley M. A Fisiopatologia Cardíaca da COVID-19. Brazilian Journal of Case Reports. 2025 Jan-Dec;05(1):bjcr43.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2025.5.1.bjcr43>

Recebido: 31 Outubro 2024

Aceito: 24 Novembro 2024

Publicado: 27 Novembro 2024



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A circulação microvascular consiste em uma rede de pequenos vasos com diâmetros entre 2 e 12 micrômetros, incluindo arteríolas, capilares, vênulas e vasa vasorum, responsáveis pela troca de oxigênio, nutrientes, água e resíduos entre o sangue e os tecidos. A Covid-19 é uma doença da circulação microvascular, cuja patologia frequentemente resulta de trombose microvascular, afetando múltiplos sistemas orgânicos [1-4]. Nossas observações em dois pacientes que faleceram devido à COVID-19 grave sem intervenção médica confirmaram a presença de trombose na microcirculação coronariana e nos vasos epicárdicos/vasa vasorum. Os exames post-mortem detalhados ilustraram a patologia cardíaca nas fases de doença e de declínio, com foco em como a trombose microvascular afeta os tecidos miocárdicos e a função cardíaca. Este estudo observacional oferece novos insights sobre a fisiopatologia cardíaca da Covid-19 aguda e longa, com implicações potenciais para abordagens terapêuticas.

2. Relato de Caso

2.1 Paciente 1

Este é o caso de um homem de 65 anos com diabetes mellitus que faleceu em sua residência sem receber nenhuma intervenção médica. Ele apresentou tosse, febre e falta

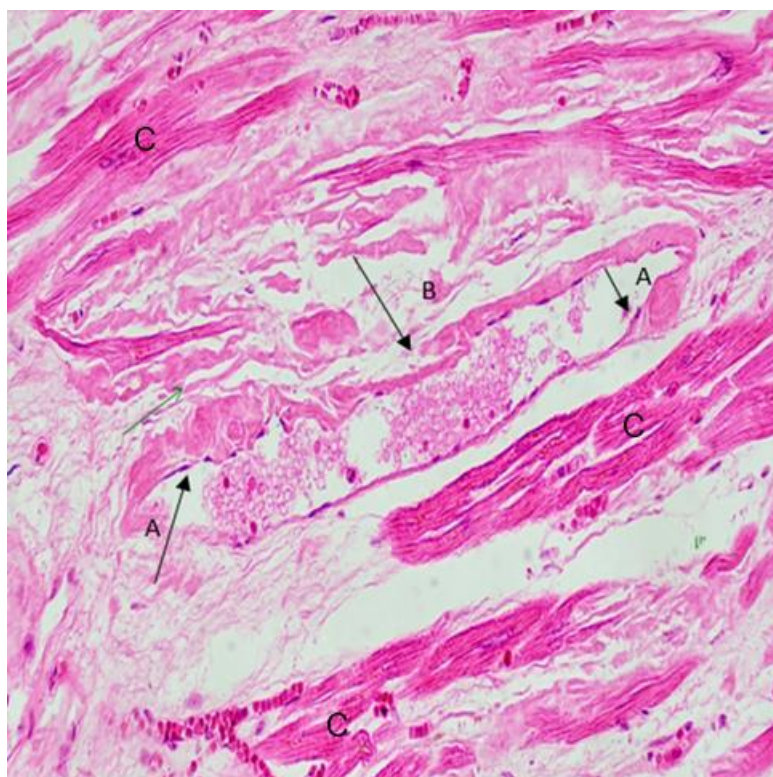
de ar, que progrediram para dificuldade respiratória. Ele faleceu 10 dias após o início dos sintomas. O diagnóstico de Covid-19 foi confirmado post-mortem por meio de swabs nasofaríngeos, utilizando o teste Abbott Real-time SARS-CoV-2 assay com detecção fluorescente em tempo real.

Todos os órgãos foram examinados durante a autópsia. No entanto, a análise do coração e dos pulmões constitui o foco desta discussão. O pulmão direito pesava 660 g (intervalo de referência: 360–570 g), enquanto o esquerdo pesava 450 g (intervalo de referência: 325–480 g), ambos apresentando consolidação e congestão. Não foi observada embolia pulmonar macroscópica. O coração pesava 350 g (intervalo de referência: 270–360 g), com espessura do ventrículo esquerdo de 12 mm. As artérias coronárias estavam pervias, sem lesões valvares ou sinais macroscópicos de lesão miocárdica, passada ou recente.

2.1.1 Coração

Os achados patológicos eram compatíveis com a fase de doença da Covid-19 aguda. Observou-se trombose na rede capilar do miocárdio. Trombos de fibrina foram identificados nas paredes dos capilares, localizados no espaço abluminal entre as células endoteliais e a membrana basal, e não no lúmen (Figura 1).

Figura 1. H&E 10x20 mostrando um capilar com: A (setas) indicando trombos de fibrina no espaço subendotelial/abluminal, B (setas) demonstrando ruptura/destruição da parede capilar entre fibras miocárdicas (C) – fase de doença da Covid-19 aguda.



Trombos de fibrina também foram formados nas paredes, na camada subendotelial/espacos abluminais de arteríolas, veias e vênulas (Figuras 2 e 3). Trombos de fibrina também estavam presentes na localização subendotelial/vasa interna, estendendo-se para a média da artéria coronária epicárdica, especificamente na artéria descendente anterior esquerda (Figura 4).

A lesão ou destruição da rede microvascular trombosada foi evidente. Depósitos de fibrina estavam presentes em torno das fibras miocárdicas em um padrão difuso, mas focal (Figuras 5 e 6). Fibras miocárdicas envolvidas por fibrina foram observadas em

diferentes estágios de atrofia/degeneração. Grânulos de hemossiderina estavam presentes entre as fibras miocárdicas em degeneração. Não foi observada reação inflamatória celular associada à fibrina estromal. Essas observações foram notadas no miocárdio do paciente 1.

Figura 2. H&E 10x20 mostra uma vênula com depósito no espaço subendotelial/abluminal (A) e (B) fibrina envolvendo fibras miocárdicas do ventrículo esquerdo - fase de doença da Covid-19 aguda.

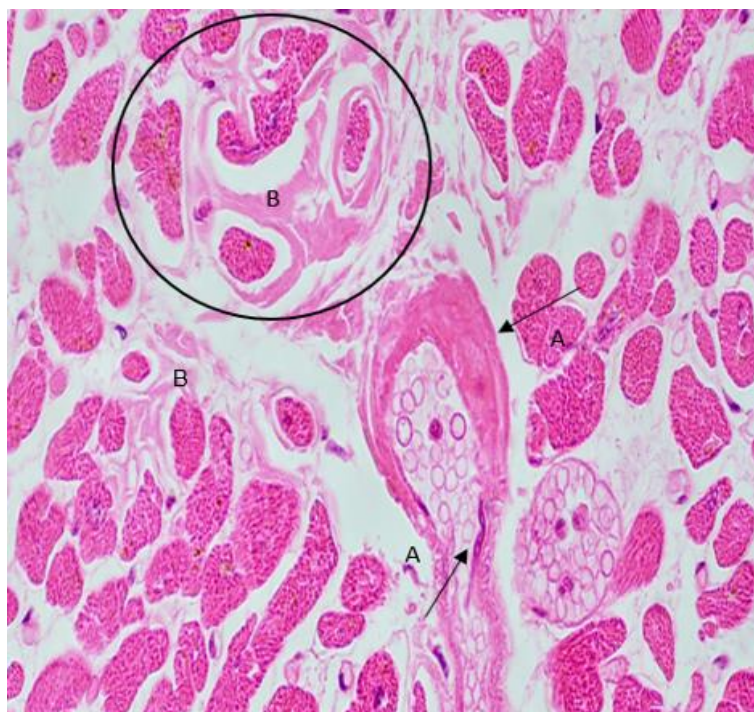


Figura 3. H&E 10x40 mostra uma arteríola com (A) formação de trombos na parede, mas não no lúmen – fase de doença da Covid-19 aguda.

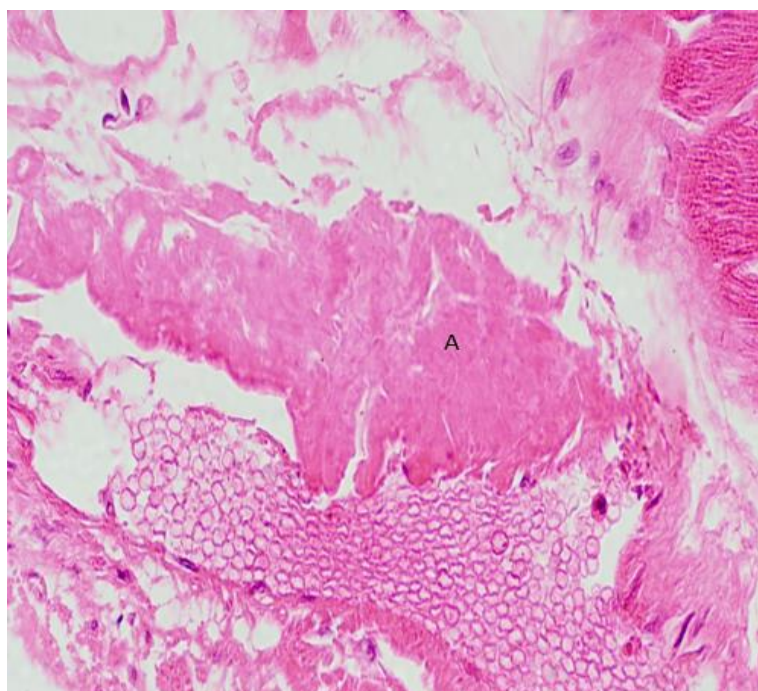


Figura 4. H&E 10x40 mostra o ramo descendente anterior esquerdo da artéria coronária com (A) depósito subendotelial (localização do vasa interna) rompendo-se na parede (B), mas não no lúmen. A área (C) pode representar o início da dissecação arterial – fase de doença da Covid-19 aguda.

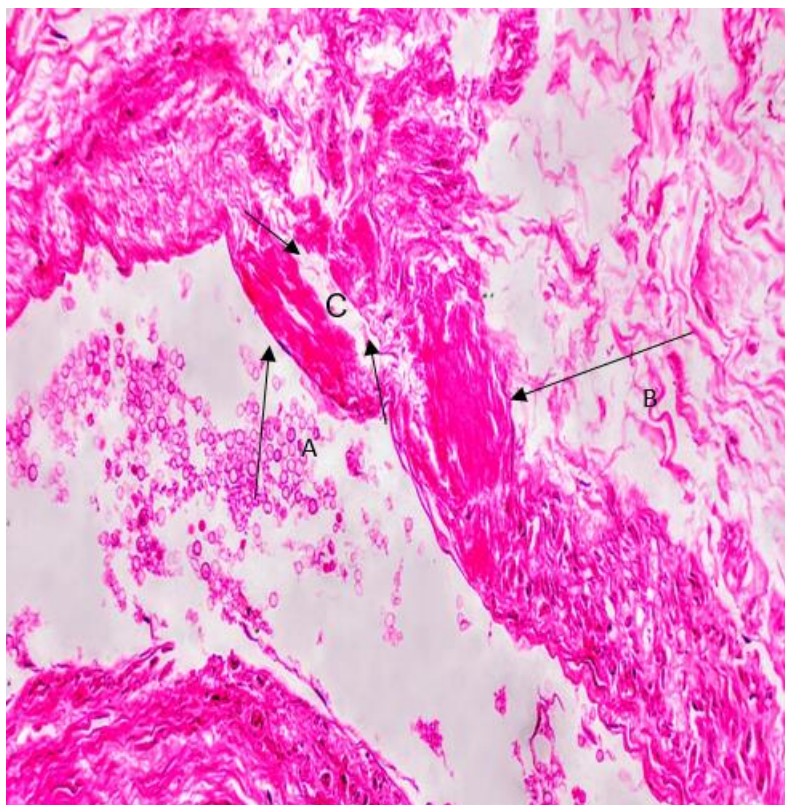


Figura 5. H&E 10x20 mostra fibrina (A) depositada entre as fibras miocárdicas sem infiltração celular inflamatória durante a fase de doença da Covid-19 aguda.

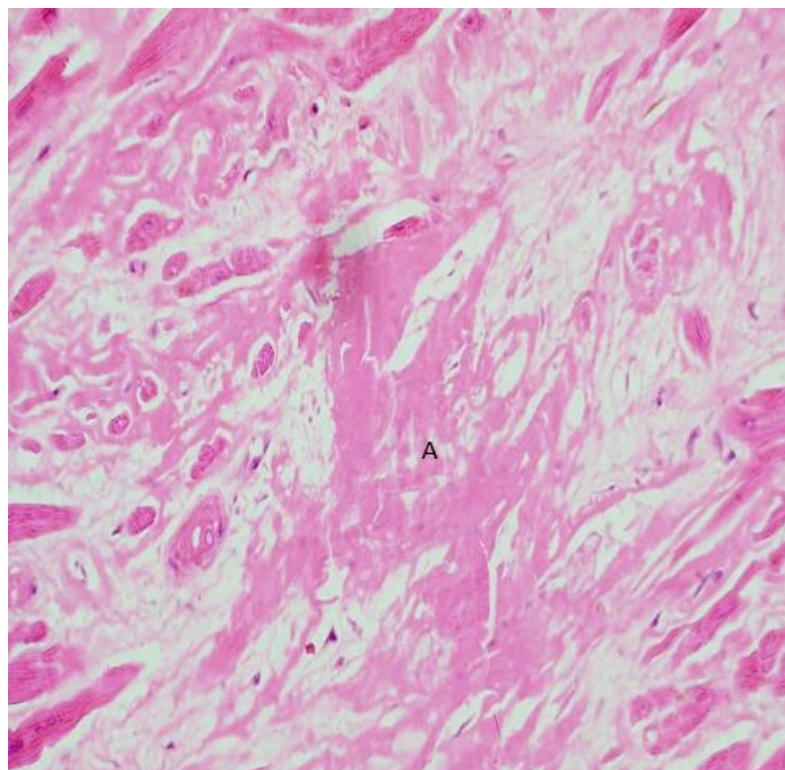
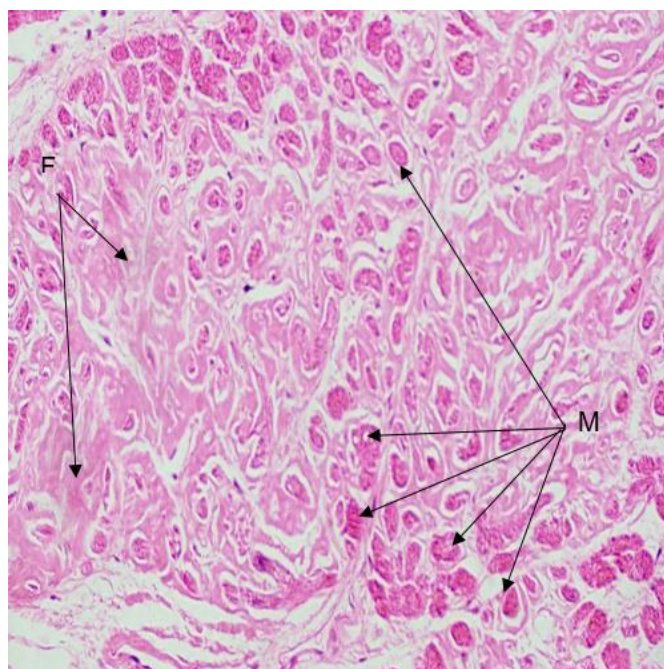


Figura 6. H&E 10x10 mostra fibrina envolvendo (F) e destruição das fibras miocárdicas (M) do ventrículo direito, sem infiltração celular inflamatória durante a fase de doença da Covid-19 aguda. Esse processo progride para fibrose miocárdica na fase de declínio da Covid-19 aguda.



2.1.2 Pulmão

No paciente 1, durante a fase de doença da Covid-19 aguda, trombos de fibrina foram observados na rede vascular pulmonar, no espaço abluminal de capilares (ver Figura 7), vênulas, arteríolas e dentro de grandes vasos pulmonares. Trombos de fibrina também estavam presentes na adventícia de grandes vasos pulmonares (vasa vasorum externa) (ver Figura 8) e nos espaços abluminais (vasa vasorum internae). Trombos de fibrina foram ainda identificados nos espaços abluminais dos alvéolos. Esses achados microscópicos ocorreram simultaneamente com os observados na rede vascular do miocárdio.

2.2 Paciente 2

Trata-se de uma mulher de 56 anos que apresentou tosse, febre e falta de ar, falecendo em sua residência sem intervenção médica, cerca de 15 dias após o início dos sintomas. Ela não tinha histórico de doenças crônicas. No exame post-mortem, o swab nasofaríngeo testou positivo para SARS-CoV-2 utilizando o teste Abbott Real-time SARS-CoV-2 assay com reação em cadeia da polimerase (PCR) e detecção fluorescente homogênea em tempo real.

Todos os órgãos foram examinados por um único patologista durante a autópsia, seguindo as precauções necessárias. No entanto, os achados no coração e nos pulmões são o foco desta discussão. O coração pesava 300 g (intervalo de referência: 270–360 g), com artérias coronárias périas e ausência de placas. A espessura do ventrículo esquerdo era de 10 mm. Não havia lesão macroscópica no miocárdio, passada ou presente, exceto por palidez. O pulmão direito pesava 400 g (intervalo de referência: 360–570 g) e o pulmão esquerdo, 550 g (intervalo de referência: 325–480 g); ambos apresentavam congestão, sem evidência de embolia pulmonar.

O exame histológico de amostras de todos os órgãos foi realizado após coloração com Hematoxilina e Eosina (H&E). Foram identificados dois achados patológicos distintos:

aqueles consistentes com a fase de doença da Covid-19 aguda e aqueles observados na fase de declínio ou convalescença.

Figura 7. H&E 10x20 mostra depósito de fibrina (F) no espaço subendotelial/abluminal do capilar alveolar. O aumento desses depósitos de fibrina gradualmente oclui o lúmen do capilar.

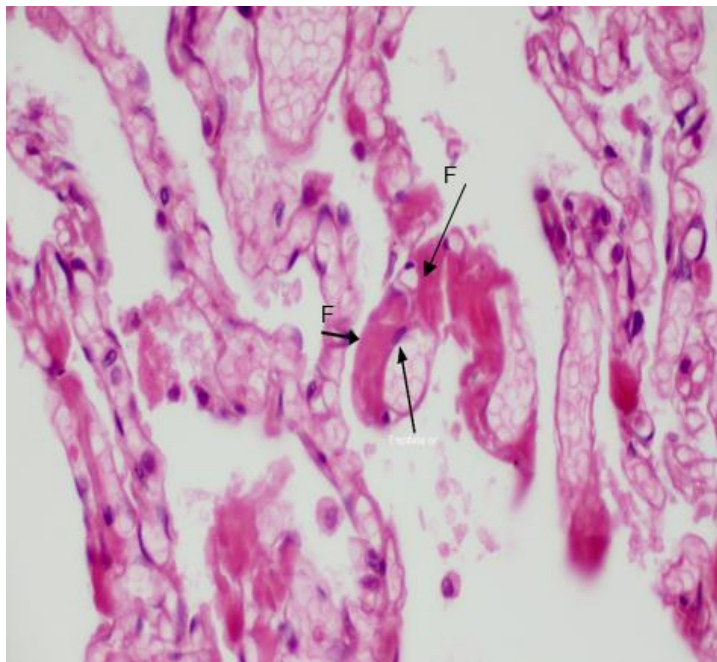
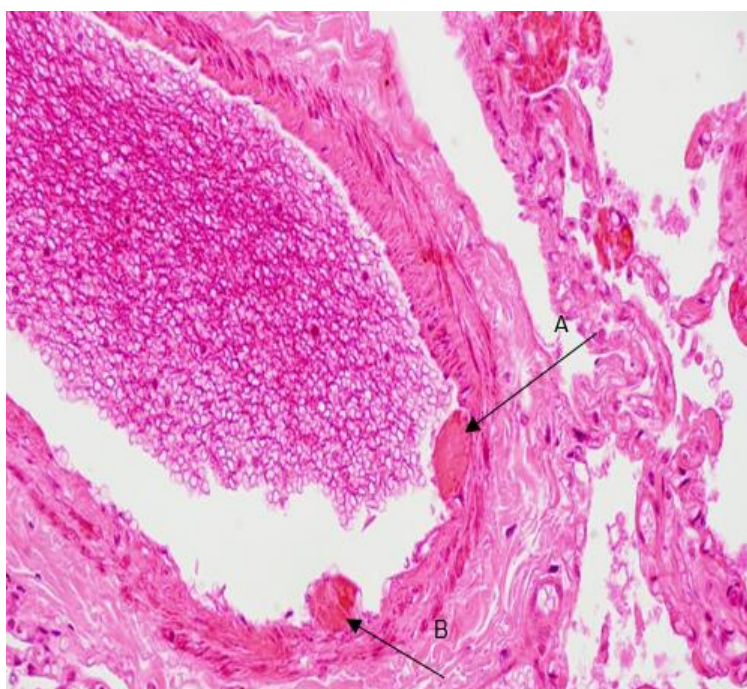


Figura 8. H&E 10x40 mostra dois trombos subendoteliais, (A) e (B), nas regiões do vasa interna na artéria pulmonar durante a fase de doença da Covid-19 aguda. Esses trombos eventualmente embolizam dentro da artéria pulmonar.



2.2.1 Coração

No paciente 2, os achados eram sugestivos de uma fase de convalescença ou período de declínio da Covid-19 aguda. As alterações observadas no coração incluíam fibrose miocárdica focal difusa sem exsudato inflamatório celular. A trombose da microcirculação era esparsa (ver Figuras 9 e 10).

Figura 9. H&E 10x10 mostra fibrose focal (F) do miocárdio durante a fase de declínio da Covid-19 aguda.

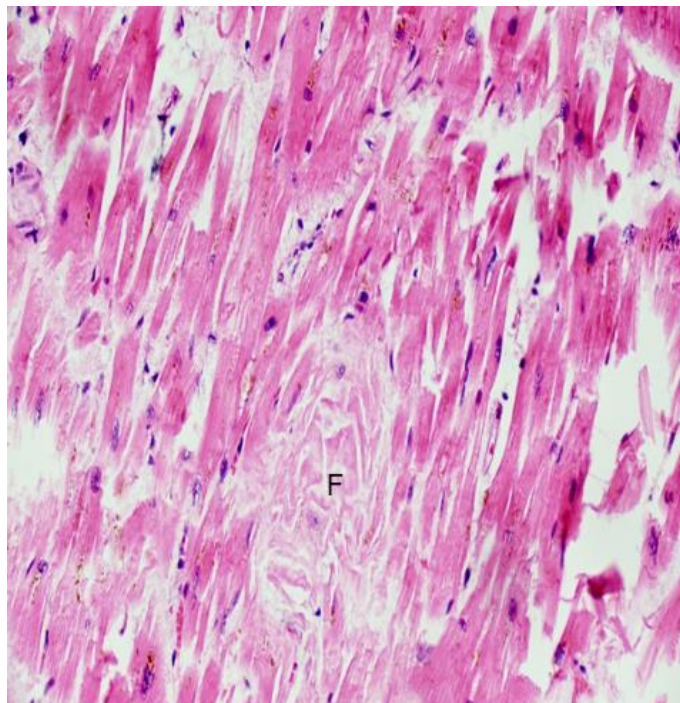
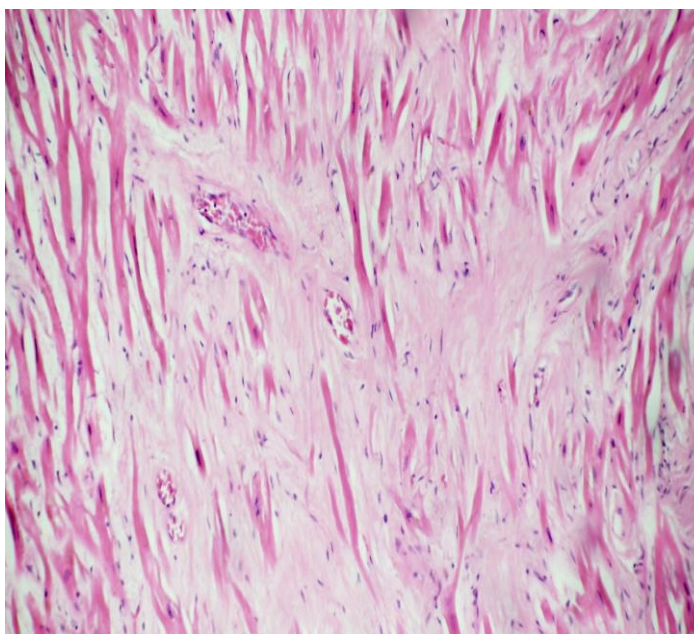


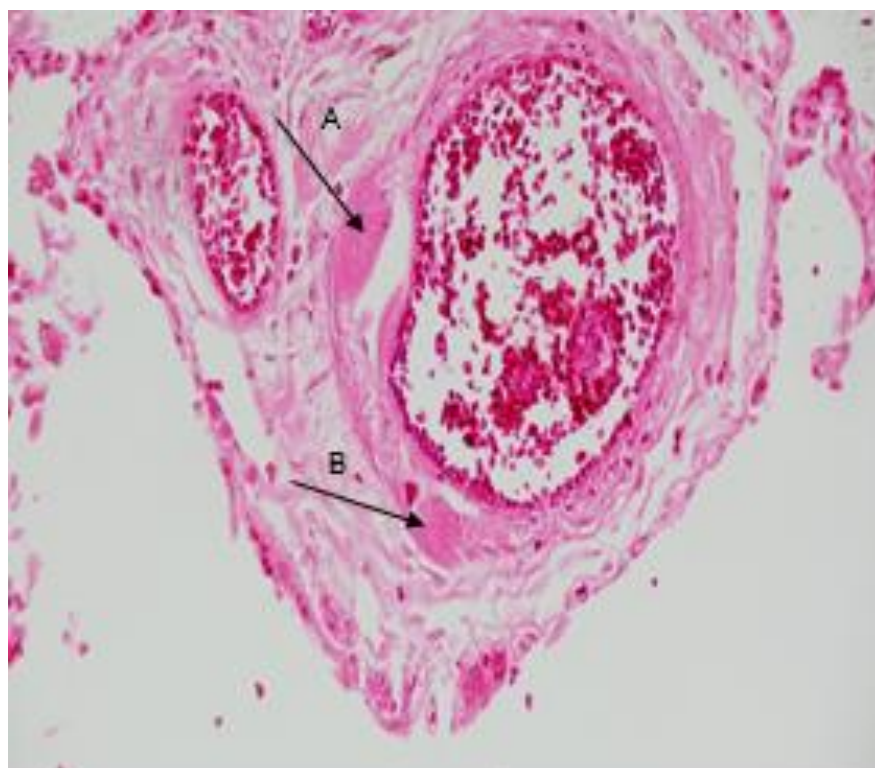
Figura 10. H&E 10x20 mostra fibrose focal (F) do miocárdio.



2.2.2 Pulmão

Os achados no pulmão incluíam fibrose dos alvéolos e espessamento das paredes dos vasos. A trombose era esparsa e foi observada apenas em grandes vasos pulmonares. Essas observações provavelmente correspondem à fase de declínio da etapa aguda da Covid-19 (ver Figura 11).

Figura 11. H&E 10x20 mostra trombos de fibrina na parede do vaso, vasa externa (A) e (B), em uma arteríola pulmonar na fase de declínio.



3. Discussão

3.1 Patologia Cardíaca na Covid-19

Uma compreensão abrangente da fisiopatologia do coração na Covid-19 e da relevância da doença em estados comórbidos, como diabetes mellitus e hipertensão arterial essencial, ainda não foi completamente elucidada. Em vez disso, a literatura em inglês tem sido inundada com relatos fragmentados sobre a patologia do coração na Covid-19 [5]. Nosso estudo observacional busca oferecer insights que contribuam para um melhor entendimento da fisiopatologia cardíaca na Covid-19, com implicações para a terapia.

Partes do impacto patológico da Covid-19 no coração foram documentadas tanto em pacientes vivos quanto em autópsias [6-8]. A literatura destaca a trombose microvascular e, em certa medida, a trombose epicárdica [8-10] na Covid-19. No entanto, os locais específicos e a fisiopatologia desses microtrombos não foram amplamente detalhados por nenhum autor individual. Guagliumi e Sonzogni [10] relataram microtrombos e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST em uma paciente de 43 anos com troponina elevada, sem doença obstrutiva das artérias coronárias detectada por angiografia. Essa paciente sucumbiu à Covid-19, e sua autópsia revelou microtrombos em pequenos vasos intramiocárdicos com necrose em ambos os ventrículos, contribuindo para lesão miocárdica na ausência de trombose epicárdica coronariana. Depósitos de fibrina e plaquetas foram observados no tecido miocárdico, semelhantes aos achados de nosso estudo durante a fase de doença da Covid-19 aguda. No entanto, observamos adicionalmente trombose em

vasos epicárdicos e depósitos de fibrina no espaço abluminal dos vasos, o que não foi relatado em seu estudo [10].

Em um estudo de autópsia realizado por Bois e Boire [8], foram identificados microtrombos de fibrina não oclusivos no miocárdio. Esses depósitos de fibrina não oclusivos não foram localizados como estando nos espaços abluminais dos microvasos, como observado em nossos achados [11, 12], e os autores também não relataram depósitos de fibrina envolvendo as fibras miocárdicas [8]. Pellegrini e Kawakami [13] encontraram microtrombos em 9 dos 14 corações de pacientes que morreram de Covid-19, principalmente em capilares miocárdicos, arteríolas e pequenas artérias, com composições ricas em fibrina e complemento terminal C5B-9. No entanto, nem a localização específica desses depósitos nas paredes dos vasos foi mencionada, nem os depósitos de fibrina entre as fibras miocárdicas.

3.2 Padrões de Patologia Miocárdica na Covid-19

Em pacientes que morreram de Covid-19 grave sem intervenção médica, observamos dois principais padrões de patologia miocárdica durante as autópsias. Primeiramente, a fase de doença da Covid-19 aguda, caracterizada pela presença frequente de trombos de fibrina na rede microvascular coronariana, com fibras miocárdicas de ambos os ventrículos envolvidas por fibrina (ver Figura 6). Esse envolvimento por fibrina provavelmente leva à necrose das fibras miocárdicas, explicando as manifestações cardíacas clínicas tanto na Covid-19 aguda quanto na prolongada [6, 14-16]. Trombos de fibrina foram observados no espaço abluminal, particularmente nas regiões onde residem os pericitos, e não no lúmen vascular. O aumento progressivo desses depósitos subendoteliais de fibrina pode ocluir os vasos, como a patologia observada nos capilares alveolares [12] (ver Figura 7).

Em segundo lugar, durante a fase de declínio ou convalescença da Covid-19 aguda, a patologia miocárdica evolui para uma lesão progressiva ao longo do tempo. Isso resulta em fibrose focal difusa que afeta ambos os ventrículos cardíacos, acompanhada por uma redução na trombose vascular (ver Figura 10). Essa fibrose provavelmente reflete danos miocárdicos prévios causados pelo envolvimento de fibrina durante a fase aguda da doença.

3.3 Trombose do Vasa Vasorum na Covid-19

O vasa vasorum, composto por pequenos vasos ao redor de vasos maiores, é essencial para nutrir paredes vasculares com mais de 1 mm de espessura. Esses vasos desempenham um papel crítico na patologia da trombose mural relacionada à Covid-19, observada especialmente nas artérias coronárias epicárdicas. O vasa vasorum externa origina-se na adventícia e nutre a parede do vaso, enquanto o vasa vasorum interna surge do lúmen do vaso e se estende para a parede.

Em nosso estudo, observamos trombose no vasa vasorum da artéria coronária descendente anterior esquerda durante a fase de doença da Covid-19 aguda, bem como na vasculatura pulmonar (ver Figuras 4 e 8) [17-21]. Essa trombose epicárdica na artéria coronária esquerda se estende do espaço subendotelial/abluminal até envolver a média. Esse fenômeno pode ser o catalisador para a dissecação espontânea de vasos cardíacos epicárdicos observada na Covid-19 [22] (ver Figura 4).

Faa e Gerosa [23] relataram trombose do vasa vasorum na aorta em casos de Covid-19, destacando a importância dessa patologia na fisiopatologia da doença. Esses achados estão alinhados com nossas observações de trombose do vasa vasorum nas artérias coronárias e nos vasos pulmonares [19, 20]. A associação entre Covid-19 e dissecação aguda da aorta já foi relatada na literatura [24, 25]. Nossa hipótese é que o mecanismo da dissecação aórtica esteja relacionado à trombose do vasa internae, como evidenciado em nossas observações. Gorecka e Thirunavukarasu [26] identificaram trombos no lúmen da artéria coronária descendente anterior esquerda em um paciente com Covid-19, provavelmente

originados de trombos subendoteliais/*vasa vasorum interna*e que subsequentemente embolizaram, um processo também implicado em grandes artérias pulmonares e vasos epicárdicos (ver Figura 8) [20].

3.4 Papel dos Pericitos Cardíacos na Trombose Microvascular

Os pericitos cardíacos, localizados no espaço abluminal da vasculatura coronária, desempenham um papel central na formação de trombos de fibrina [27]. Essas células, com extensões dendríticas que sustentam as células endoteliais por meio de junções comunicantes e placas de adesão, contribuem para a integridade estrutural e facilitam a troca de pequenas moléculas através da parede capilar [28]. Sob condições inflamatórias, como a tempestade de citocinas observada na Covid-19, essas junções se alargam, permitindo a entrada de fibrinogênio plasmático, plaquetas e outras células sanguíneas nos espaços abluminais, promovendo a formação de trombos [29-32]. Além disso, os pericitos expressam receptores ACE-2, que são os locais de ligação do SARS-CoV-2, tornando-os alvos potenciais de infecção ou interação com a proteína spike, contribuindo para a coagulopatia.

Juchem e Weiss [33] identificaram uma rede de pericitos subendoteliais, enriquecida com fator tecidual em vasos saudáveis, particularmente na íntima venosa, promovendo a coagulação. Andreeva e Pugach [34] documentaram células semelhantes a pericitos em vasos de grande, médio e pequeno calibre, incluindo o *vasa vasorum*. Consistente com esses achados, identificamos depósitos de trombos de fibrina em áreas ricas em pericitos [11, 12]. Os pericitos cardíacos, com sua alta concentração de receptores ACE-2, são suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2, desencadeando uma resposta local pró-coagulante e trombose microvascular [28, 35]. Hipóteses alternativas sugerem disfunção dos pericitos em resposta à interação da proteína spike viral com receptores CD147, resultando em trombose microvascular e lesão cardíaca [36, 37].

3.5 Mecanismos de Lesão Miocárdica na Covid-19

A trombose da microcirculação coronária na Covid-19 impede a troca de nutrientes e oxigênio, levando a lesão hipóxica e necrose das fibras miocárdicas. A ação mecânica do coração durante sístole e diástole pode causar a ruptura de microvasos trombosados, permitindo a infiltração de fibrina entre as fibras miocárdicas. Além disso, o envolvimento das fibras miocárdicas por fibrina, oriundo de vasos trombosados, exacerba os danos às fibras, resultando em lesões progressivas e fibrose, gerando manifestações clínicas semelhantes às vistas na doença isquêmica do coração.

Esse é provavelmente o mecanismo fisiopatológico da doença cardíaca isquêmica experimentada na Covid longa, ocorrendo na ausência de obstrução dos vasos epicárdicos. A fragilidade dos capilares em pacientes idosos com diabetes mellitus ou hipertensão agrava a ruptura dos vasos, potencialmente levando a formas mais graves de Covid-19 [38]. A patologia no tecido miocárdico reflete alterações observadas na vasculatura pulmonar, destacando o impacto sistêmico da trombose microvascular na Covid-19.

4. Conclusão

Os achados destacam que a patologia miocárdica na Covid-19 decorre predominantemente de trombos de fibrina na rede microvascular coronária, especialmente nos espaços abluminais. Esse processo patológico leva a lesões nas fibras miocárdicas, necrose e alterações isquêmicas, contribuindo tanto para os sintomas agudos quanto para as sequelas de longo prazo (Covid longa).

A evidência aponta para um mecanismo em que o estresse mecânico dos batimentos cardíacos pode exacerbar a ruptura de vasos e o envolvimento por fibrina, causando danos progressivos às fibras miocárdicas e resultando em sintomas de doença isquêmica do coração. A trombose mural dos vasos epicárdicos causada pela trombose do *vasa interna*e

pode resultar em tromboembolismo nesses vasos e ser a gênese da dissecação espontânea da artéria coronária observada na Covid-19.

O papel dos pericitos é central na formação de trombos, especialmente devido à sua localização e alta expressão de receptores ACE-2, tornando-os um fator significativo na patologia cardíaca da Covid-19. Embora este estudo apresente apenas dois casos, os achados destacam a patologia anatômica do miocárdio na Covid-19 grave e sublinham um mecanismo patológico comum às circulações cardíaca e pulmonar [11, 12, 20], enfatizando o impacto sistêmico da Covid-19 na rede microvascular.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que a paciente aprovou o estudo assinando o termo de consentimento informado e que o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):1609-1611. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32877231; PMCID: PMC7580651.
2. Karakasis P, Nasoufidou A, Sagris M, Fragakis N, Tsioufis K. Vascular Alterations Following COVID-19 Infection: A Comprehensive Literature Review. *Life (Basel)*. 2024 Apr 24;14(5):545. doi: 10.3390/life14050545. PMID: 38792566; PMCID: PMC11122535.
3. Çalışkan M, Baycan ÖF, Çelik FB, Güvenç TS, Atıcı A, Çağ Y, Konal O, İrgi T, Bilgili ÜZ, Ağırbaşı MA. Coronary microvascular dysfunction is common in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Microcirculation* [Internet]. 2022 Apr 19;29(4-5). Available from: <https://doi.org/10.1111/micc.12757>.
4. Wadowski PP, Panzer B, Józkwicz A, Kopp CW, Gremmel T, Panzer S, Koppensteiner R. Microvascular thrombosis as a critical factor in severe COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Jan 27;24(3):2492. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms24032492>.
5. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):4-11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32719447; PMCID: PMC7384729.
6. Kole C, Stefanou E, Karvelas N, Schizas D, Toutouzas KP. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive review. *Cardiovascular Drugs and Therapy* [Internet]. 2023 May 20; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07465-w>.
7. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, Ibrahim H, Friedman GH, Thompson C, Alviar CL, Chadow HL, Fishman GI, Reynolds HR, Keller N, Hochman JS. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Apr 17;382(25):2478–2480. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmc2009020>.
8. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, Hagen CE, Quinton RA, Larsen C, Erben Y, Majumdar R, Jenkins SM, Kipp BR, Lin PT, Maleszewski JJ. COVID-19–Associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation* [Internet]. 2020 Nov 16;143(3):230–243. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050754>.
9. Yin J, Wang S, Liu Y, Chen J, Li D, Xu T. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation* [Internet]. 2021 May 20;28(7). Available from: <https://doi.org/10.1111/micc.12718>.
10. Guagliumi G, Sonzogno A, Pescetelli I, Pellegrini D, Finn AV. Microthrombi and ST-Segment–Elevation myocardial infarction in COVID-19. *Circulation* [Internet]. 2020 Jul 17;142(8):804–809. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049294>.
11. Daisley H, Rampersad A, Daisley M, Ramdin A, Acco O, Narinesingh F, Humphrey O. 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 [Internet]. Hospital Universitário da Universidade de São Paulo; 2021 May 6;11. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/acrep/v11/2236-1960-acrep-11-e2021262.pdf>.
12. Daisley H, Acco O, Daisley M, George D, Paul L, Rampersad A, Daisley J. COVID-19 shed light on Virchow's law of thrombosis. Autopsy and Case Reports [Internet]. 2024 Jan 1;14:e2024512. Available from: <https://doi.org/10.4322/acr.2024.512>.
13. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Nasr A, Kutys R, Guo L, Cornelissen A, Faggi L, Mori M, Sato Y, Pescetelli I, Brivio M, Romero M, Virmani R, Finn AV. Microthrombi as a major cause of cardiac injury in COVID-19. *Circulation* [Internet]. 2021 Jan 22;143(10):1031–1042. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051828>.

14. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine* [Internet]. 2022 Feb 7;28(3):583–590. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.
15. Cremer S, Jakob C, Berkowitsch A, Borgmann S, Pilgram L, Tometten L, Classen A, Wille K, Weidlich S, Gruener B, Dimmeler S, Massberg S, Rieg S, Zeiher AM. Elevated markers of thrombo-inflammatory activation predict outcome in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease: insights from the LEOSS registry. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2020 Nov 19;110(7):1029–1040. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01769-9>.
16. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJM, Camici GG, Da Costa Martins P, Ferdinandy P, Fontana M, Girao H, Gneccchi M, Gollmann-Tepeköylü C, Kleinbongard P, Krieg T, Madonna R, Paillard M, Pantazis A, Perrino C, Pesce M, Schiattarella GG, Sluijter JPG, Steffens S, Tschöpe C, Van Linthout S, Davidson SM. Long COVID and the cardiovascular system — elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovascular Research* [Internet]. 2022 Jul 25;119(2):336–356. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac115>.
17. Gössl M, Rosol M, Malyar NM, Fitzpatrick LA, Beighley PE, Zamir M, Ritman EL. Functional anatomy and hemodynamic characteristics of vasa vasorum in the walls of porcine coronary arteries. *The Anatomical Record Part A Discoveries in Molecular Cellular and Evolutionary Biology* [Internet]. 2003 Apr 23;272A(2):526–537. Available from: <https://doi.org/10.1002/ar.a.10060>.
18. Williams JK, Heistad DD. Structure and function of vasa vasorum. *Trends in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 1996 Feb 1;6(2):53–57. Available from: [https://doi.org/10.1016/1050-1738\(96\)00008-4](https://doi.org/10.1016/1050-1738(96)00008-4).
19. Daisley H Junior, Rampersad A, Daisley M, Ramdin A, Acco O, Narinesingh F, Humphrey O, James E. The vasa vasorum of the large pulmonary vessels are involved in COVID-19. *Autopsy and Case Reports* [Internet]. 2021 Jan 1;11:e2021304. Available from: <https://doi.org/10.4322/acr.2021.304>.
20. Daisley H, Acco O, Daisley M, George D, Paul L, James E, Rampersad A, Narinesingh F, Humphrey O, Daisley J, Nathan M. Thrombosis of the vasa vasorum of the large and medium size pulmonary artery and vein leads to pulmonary thromboembolism in COVID-19. *Autopsy and Case Reports* [Internet]. 2024 Jan 1;14:e2024491. Available from: <https://doi.org/10.4322/acr.2024.491>.
21. Huang W, Richards TD, Kaczorowski DJ, Noda K, Bartholow T, Sanchez PG, Phillippi JA. Pulmonary artery vasa vasorum damage in severe COVID-19 induced pulmonary fibrosis. *Annals of Thoracic Surgery Short Reports* [Internet]. 2024 Jan 1; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atssr.2023.12.019>.
22. Tsigkas G, Bozika M, Nastouli KM, Apostolos A, Routoula M, Georga AM, Latta A, Papageorgiou A, Papafaklis MI, Leventopoulos G, Karamasis GV, Davlourous P. Spontaneous Coronary Artery Dissection and COVID-19: A Review of the Literature. *Life (Basel)*. 2024 Feb 28;14(3):315. doi: 10.3390/life14030315. PMID: 38541641; PMCID: PMC10970992.
23. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Barcellona D, Cerrone G, Orrù G, Scano A, Marongiu F, Suri JS, Demontis R, Nioi M, D'Aloja E, La Nasa G, Saba L. Aortic vulnerability to COVID-19: is the microvasculature of vasa vasorum a key factor? A case report and a review of the literature. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)* [Internet]. 2021 Oct 1;25(20):6439–6442. Available from: <https://doaj.org/article/36b047c3471d421eacc0ef4fe94365ef>.
24. Irilouzadian R, Salehi Omran H, Alirezaei T. Fatal association of COVID-19 and acute type A aortic dissection. *Clin Case Rep*. 2022 Mar 22;10(3):e05617. doi: 10.1002/ccr3.5617. PMID: 35356160; PMCID: PMC8939039.
25. Engin M, Aydın U, Eskici H, Ata Y, Türk T. Type 1 Acute Aortic Dissection in the Early Period After COVID-19 Infection. *Cureus*. 2021 Mar 7;13(3):e13751. doi: 10.7759/cureus.13751. PMID: 33842128; PMCID: PMC8023408.
26. Gorecka M, Thirunavukarasu S, Levelt E, Greenwood JP. Multiple etiologies to myocardial injury in COVID-19. *JACC Case Reports* [Internet]. 2021 Jun 1;3(6):971–972. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.05.003>.
27. Das M, Chung MK. Cardiac pericytes. *JACC Basic to Translational Science* [Internet]. 2023 Feb 1;8(2):121–123. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2023.01.010>.
28. Zhang ZS, Zhou HN, He SS, Xue MY, Li T, Liu LM. Research advances in pericyte function and their roles in diseases. *Chinese Journal of Traumatology* [Internet]. 2020 Mar 6;23(2):89–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2020.02.006>.
29. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnelt M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 May 21;383(2):120–128. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>.
30. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2020 Jun 12;46(9):1777–1778. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06147-7>.
31. Cadamuro M, Lasagni A, Radu CM, Calistri A, Pilan M, Valle C, Bonaffini PA, Vitiello A, Toffanin S, Venturin C, Friòn-Herrera Y, Sironi S, Alessio MG, Previtali G, Seghezzi M, Gianatti A, Strazzabosco M, Strain AJ, Campello E, Spiezia L, Palù G, Frigo AC, Tosoni A, Nebuloni M, Parolin C, Sonzogni A, Simioni P, Fabris L. Procoagulant phenotype of virus-infected pericytes is associated with portal thrombosis and intrapulmonary vascular dilations in fatal COVID-19. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2024 Jun 1; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.06.014>.
32. Unipd Research. Microthrombosis, Severe Liver Disease, and Fatal COVID-19. 5th July 2024. Available from: <https://www.unipd.it/news/unipd-research-microthrombosis-severe-liver-disease-and-fatal-covid-19unipd-research>.

33. Juchem G, Weiss DR, Gansera B, Kemkes BM, Mueller-Hoecker J, Nees S. Pericytes in the macrovascular intima: possible physiological and pathogenetic impact. *AJP Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. 2009 Dec 19;298(3):H754–H770. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00343.2009>.
34. Andreeva ER, Pugach IM, Gordon D, Orekhov AN. Continuous subendothelial network formed by pericyte-like cells in human vascular bed. *Tissue and Cell* [Internet]. 1998 Feb 1;30(1):127–135. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0040-8166\(98\)80014-1](https://doi.org/10.1016/s0040-8166(98)80014-1).
35. Brumback BD, Dmytrenko O, Robinson AN, Bailey AL, Ma P, Liu J, Hicks SC, Ng S, Li G, Zhang DM, Lipovsky CE, Lin CY, Diamond MS, Lavine KJ, Rentschler SL. Human cardiac pericytes are susceptible to SARS-COV-2 infection. *JACC Basic to Translational Science* [Internet]. 2022 Sep 14;8(2):109–120. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.09.001>.
36. Avolio E, Carrabba M, Milligan R, Williamson MK, Beltrami AP, Gupta K, Elvers KT, Gamez M, Foster RR, Gillespie K, Hamilton F, Arnold D, Berger I, Davidson AD, Hill D, Caputo M, Madeddu P. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. *Clinical Science* [Internet]. 2021 Nov 22;135(24):2667–2689. Available from: <https://doi.org/10.1042/cs20210735>.
37. Tsai EJ, Čiháková D, Tucker NR. Cell-Specific mechanisms in the heart of COVID-19 patients. *Circulation Research* [Internet]. 2023 May 11;132(10):1290–1301. Available from: <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.321876>.
38. Beaser SB, Rudy A, Seligman A. CAPILLARY FRAGILITY IN RELATION TO DIABETES MELLITUS, HYPERTENSION AND AGE. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 1944 Jan 1;73(1):18. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.1944.002101300260>.