

D-Dímero e Covid-19

Covid-19 and D-Dimer

DOI:10.34119/bjhrv4n4-282

Recebimento dos originais: 25/07/2021

Aceitação para publicação: 25/08/2021

Alice Marques Moreira Lima

Mestre Programa de Saúde do Adulto, pela Instituição Universidade Federal do Maranhão UFMA.

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão.

Endereço: Rua 01, casa 21, Vila Ipiranga, Imperatriz, Maranhão, CEP: 65900-250

E-mail: alice_mmlima@outlook.com

Ana Ligia Barros Marques

Doutora em Biotecnologia, pela Rede Nordeste de Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Av da Universidade S/N, Camaçari – Imperatriz, Maranhão, CEP:65915-240

E-mail: lighama@hotmail.com

Marcelo Souza de Andrade

Doutor em Biotecnologia, pela Rede Nordeste de Biotecnologia

Instituição: Depart. de Ciências Fisiológicas- Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Av Portugueses, 1966, Vila Bacanga – São Luís, Maranhão, CEP: 65080-805

E-mail: marcelo.andrade@ufma.br

Simone Soares Lima

Mestrado em Ciências da Saúde – Universidade Federal do Piauí

Instituição: Doutoranda em Biotecnologia, pela Rede Nordeste de Biotecnologia

Endereço: Av Alzina Pedroza, 434, Bairro: Noivos Teresinha – Piauí CEP 64046-150

E-mail: simonesoareslima3@gmail.com

RESUMO

A utilização do exame de D-Dímero aumentou de forma significativamente com início da Pandemia COVID-19. Objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sobre a relação entre D-Dímero e a doença causada pelo SARS-COV2. Para dar início a esse entendimento, imagine que você teve um ferimento. Nesse momento o organismo de uma pessoa saudável, se ativa, e uma cascata de fatores, chamada de cascata de coagulação, começa a trabalhar. A coagulação sanguínea consiste na conversão de uma proteína solúvel, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina. O início da hemostasia inclui mecanismos locais como vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular e adesão das plaquetas. Além disso, ocorre a formação de uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático. Após processo de formação desse coágulo, a destruição é simultaneamente iniciada, de forma gradual, para restaurar o fluxo sanguíneo normal. Esta destruição dá origem a fragmentos denominados produtos da degradação da fibrina, e o D-Dímero é um desses produtos. Os pacientes positivos para SARS-COV-2, que desenvolvem, dentre as formas graves da doença COVID-19, a coagulação intravascular disseminada, tem por sua vez, ativação da coagulação sanguínea, com consumo dos fatores de coagulação, conseqüentemente

trombose de pequenos e médios vasos. Paralelo ao consumo, temos a destruição dessas redes de fibrinas, aumentando assim as dosagens de D-Dímero circulantes, o que gera resultados anormais. Contudo, realizar esse monitoramento, em pacientes com forma grave da COVID-19 é de fundamental importância para acompanhamento clínico e terapêutico.

Palavras-Chave: D-Dímero, Coagulação sanguínea, COVID-19, SARS-COV-2.

ABSTRACT

The use of the D-Dimer test increased significantly with the onset of the COVID-19 pandemic. The aim of this study was to review the relationship between D-Dimer and disease caused by SARS-COV2. To begin this understanding, imagine that you had an injury. At this point, a healthy person's organism becomes activated, and a cascade of factors, called the clotting cascade, begins to work. Blood clotting consists of the conversion of a soluble protein, fibrinogen, into an insoluble polymer, fibrin. The beginning of hemostasis includes local mechanisms such as vasoconstriction, changes in vascular permeability and platelet adhesion. In addition, there is the formation of a network of elastic fibers that consolidates the platelet plug and transforms it into a hemostatic plug. After the coagulation formation process, the destruction is simultaneously initiated, gradually, to restore normal blood flow. This destruction gives rise to fragments called fibrin degradation products, and D-Dimer is one such product. Patients positive for SARS-COV-2, who develop, among the severe forms of the disease COVID-19, disseminated intravascular coagulation, have, in turn, activation of blood coagulation, with consumption of coagulation factors, consequently thrombosis of small and medium pots. Parallel to consumption, we have the destruction of these fibrin networks, thus increasing circulating dosages of D-Dimer. The Shows tha generates abnormal coagulation results. Some studies have already linked an increase in this dosage with a worse prognosis. However, performing this monitoring in patients with the severe form of COVID-19 is of fundamental importance for clinical and therapeutic follow-up.

Keywords: D-Dimer, Blood Coagulation, COVID-19, SARS-COV-2

1 INTRODUÇÃO

Em março de 2019 após ser declarada pela Organização Mundial de Saúde a Pandemia causada pelo SARS-COV-2, muitas incertezas e descobertas acompanharam o aumento da expansão e gravidade da Pandemia (BRASIL, 2020). Aproximadamente 18 meses após início da Pandemia COVID-19, há uma diminuição de casos de óbitos e número de novos casos de infecções e início da vacinação em diversas partes do mundo, já se sabe um pouco mais sobre a doença, seu prognóstico e acompanhamento laboratorial (WHO, 2021).

Após a contaminação com o vírus SARS-COV-2, alguns pacientes podem apresentar complicações e necessitar de internação para melhor acompanhamento. A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é a manifestação clínica mais

grave e caracteriza-se por hipoxemia, infiltrado pulmonar bilateral e fenótipos variáveis de apresentação, como o perfil de complacência pulmonar normal e baixo potencial de recrutamento pulmonar (ZHANG et al., 2020).

O termo “tempestade de citocinas”, foi utilizado por diversos autores desde início da pandemia. Isso porque a associação entre processo inflamatório e a resposta à infecção no paciente sintomático foi brevemente identificada. A produção intensa de proteínas de fase águia, proliferação de células musculares lisas, refletiram laboratorialmente e clinicamente nos pacientes sintomáticos. Sabe-se ainda que todos os processos relacionados à resposta inflamatória já conhecidos, envolvem ainda as plaquetas e os sistemas de fibrinólise e de coagulação (BRANDÃO et al., 2020; BEECHING et al., 2020).

A ativação da monitoração do estado de coagulação dos pacientes com COVID-19 é um processo dinâmico, no qual deve-se avaliar os indicadores de coagulação, como os níveis de D-dímero, fibrinogênio, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, sendo a dosagem de D-dímero amplamente utilizada desde início da Pandemia da COVID-19 (CARVALHO et al., 2020). O D-dímero pode ajudar no reconhecimento precoce de pacientes de maior risco de morte, alertando para mais cuidado.

Além disso, foram identificados dados preliminares que, em pacientes com COVID-19 grave, a terapia anticoagulante parece estar associada a menor mortalidade na subpopulação com D-dímero acentuadamente elevado (CONNORS et al., 2020; THACHIL et al., 2020). Portanto, objetivou-se nesse artigo identificar principais correlações entre associação do D-dímero e prognóstico dos pacientes com COVID-19.

2 COAGULAÇÃO E FORMAÇÃO DO D-DÍMERO

A ativação da cascata de coagulação pode ser facilmente entendida se partirmos do princípio de um ferimento. Então, imagine que você teve um ferimento. Nesse momento, o organismo de uma pessoa saudável, se ativa, como um alerta de que algo de errado aconteceu. Uma cascata de fatores, chamada de cascata de coagulação, começa a trabalhar para impedir o sangramento. Assim, a hemostasia primária começa, mecanismos locais como vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular com produção de edema e adesão das plaquetas (NASCIMENTO et al., 2020).

A coagulação sanguínea consiste na conversão de uma proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina, por ação de uma enzima denominada

trombina. A fibrina forma uma rede de fibras elásticas que consolida o tampão plaquetário e o transforma em tampão hemostático. É importante ressaltar que a ativação das vias extrínsecas e intrínsecas, da cascata de coagulação, bem como o processo de desfazer esse coágulo acontecem de forma simultânea, ou seja, não dá para separar minimamente uma etapa da outra. O organismo de uma pessoa saudável (ou seja, com todos os fatores envolvidos na coagulação nas quantidades ideais), consegue prover esse fenômeno divinamente (CARVALHO et al., 2020).

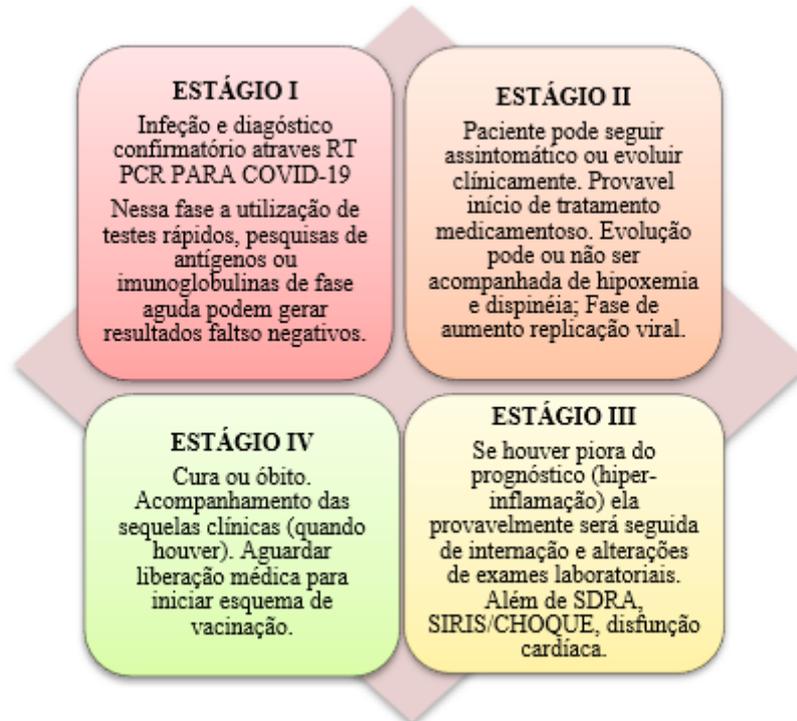
Como dito, o coágulo formado precisa ser desfeito. As etapas para produção do coágulo incluem a fase de contato, ativação do fator X, formação de trombina e formação de fibrina insolúvel. Por fim, a via comum se inicia com ativação do fator X, pela combinação de várias substâncias, como o fator III, cálcio, fator VII e fosfolipídios teciduais na via extrínseca e, da mesma forma, o F3, fator IX e o fator VII na via intrínseca (CARVALHO et al., 2020, CARLOS; FREITAS, 2007)

Por fim, a fibrinólise é a terceira etapa da hemostasia e consiste no processo de destruição do tampão hemostático, de forma gradual, para restaurar o fluxo sanguíneo normal. Esse processo é mediado pela plasmina, que é uma proteína proveniente do plasminogênio e que tem como função degradar a fibrina. Dessa forma, o coágulo é degradado. Esta quebra dá origem a fragmentos denominados produtos da degradação da fibrina, e o D-Dímero é um destes produtos. A dosagem desse fragmento, D-Dímero, na corrente sanguínea, foi bastante utilizada e associada à evolução clínica dos pacientes com a forma grave da COVID-19.

3 A COVID-19

Os coronavírus são vírus de RNA, envelopados, não segmentados, da ordem Nidovirales dentro da família Coronaviridae. Denomina-se COVID-19 a doença provocada após a infecção causada pelo SARS-COV-2 que apresenta estágios de evolução clínica que podem variar entre pacientes assintomáticos, até evolução grave e óbito (Ilustração 1). As principais manifestações clínicas encontradas nos pacientes com COVID-19 são febre (86,7% - 100%) e tosse (76,5% - 87,7%). Entretanto, sintomas como dispneia (28% - 70,6%) e diarreia (32,5% - 57,1%) também podem estar presentes (ZHANG et al., 2020, CARVALHO et al., 2020).

Ilustração 1 – Estágios evolutivos e acompanhamento laboratorial da infecção por SARS-COV-2



Fonte: Próprio autor, 2021.

Os mecanismos que relacionam a lesão do tecido pulmonar e não pulmonar por COVID-19 não são suficientemente compreendidos. Os pacientes podem cursar de forma assintomática, ou ainda apresentar outros tipos de sintomas, tais como a perda de olfato e paladar, conjuntivite, diarreia, até quadros inflamatórios sistêmicos, afetando órgãos e sistemas diferentes, levando o paciente ao óbito (ZHANG T, SUN LX, FENG RE, 2020).

A importância da coagulopatia no prognóstico de pacientes com COVID-19 tem sido confirmada por vários estudos. É descrito correlação positiva entre elevados níveis de D-dímero, prolongamento do tempo de atividade de protrombina (TAP) e baixa contagem de plaquetas com a mortalidade por COVID-19 (TANG N, BAI H, CHEN et al., 2020).

4 PROGNÓSTICO E ALTERAÇÃO D-DIMERO NAS FORMAS GRAVES DE COVID-19

Após estudo de revisão de literatura sistemático de Carvalho e colaboradores (2020), para compreender a cascata de sinalização dos diferentes marcadores laboratoriais de pacientes com COVID-19, observou-se que as principais alterações evidenciadas foram elevação do D-dímero e do fibrinogênio, bem como prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada. Todos esses marcadores,

quando alterados, foram relacionados a um pior prognóstico do paciente com COVID-19, e foram mais comuns em pacientes em estado grave da doença (CARVALHO et al., 2020).

A hiperinflamação causada pela infecção por SARS-COV-2 é capaz de induzir uma cascata de alterações que reflete diretamente no prognóstico do paciente. A alta capacidade e facilidade de transmissão, levou após o enfrentamento das fases mais críticas da infecção a nível mundial, o conhecimento da comunidade científica que os paciente com comorbidades crônicas e idade avançada possuem maior probabilidade de ter a infecção na sua forma mais grave (WOLFGANG MIESBACH 2020).

As alterações na coagulação dos casos graves da COVID-19, foram comparados à coagulopatia provocada pela (SIC, de sepsis-induced coagulopathy), caracterizada por coagulação intravascular disseminada e microangiopatia trombótica, afetando intensamente os pulmões, causando hipoxemia e aumentando risco de trombose. Ainda nesse contexto, Kollias et al., (2020) e Beun et al., (2020) em estudos sobre os estados hiperinflamatórios em pacientes COVID-19, revelaram que a ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea, condições diretamente relacionadas a trombose venosa e arterial.

Essa correlação entre o D DIMERO com a infecção pelo SARS-COV-2, ocorrem com os pacientes positivos para SARS-COV-2, que desenvolvem, dentre as formas graves da doença COVID-19, a coagulação intravascular disseminada, tem por sua vez, ativação intensa da coagulação sanguínea, com consumo dos fatores de coagulação, conseqüentemente trombose de pequenos e médios vasos. Paralelo ao consumo, temos a frequente destruição dessas redes de fibrinas, aumentando assim as dosagens de D-dímero circulantes (WOLFGANG, MICHAEL 2020)

Em um estudo retrospectivo no hospital de Tongji (Wuhan, China), identificou-se que a menor taxa de mortalidade dos pacientes com COVID-19 grave, que fizeram uso de anticoagulante, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular, apresentavam D-dímero muito elevado, sendo encontrado valores até seis vezes maiores que limites superior de normalidade (NING TANG, et al. 2020)

A realização do monitoramento desses pacientes sintomáticos, tornou-se de fundamental importância para acompanhamento clínico e terapêutico. Almeida e colaboradores (2020), descrevem ainda que em alguns casos de pacientes internados em serviços de terapia intensiva é possível observar aumento de Troponina I e D-Dímero, sendo este último intimamente ligado a aumento de IL-6, além da elevação bilirrubinas,

creatinina, proteína C reativa e prolactina (ALMEIDA JUNIOR et al., 2020; CAO et al., 2020; LIPPI AND PLEBANI, 2020; RODRIGUEZ-MORALES et al., 2020).

Ainda nesse contexto, Chen e colaboradores (2020), relaram em estudo relacionado à epidemiologia e as características clínicas de pacientes contaminados pelo SARS-COV-2 com as dosagens de D-dímero elevadas, foram associados à taxa maior de mortalidade. Dada a situação de hipercoagulação, o uso da terapêutica de anticoagulação pode ser considerada em pacientes selecionados. Mais dados clínicos são necessários para investigar o papel da anticoagulação no tratamento com COVID-2019.

A desregulação imunotrombótica é considerada como um importante fator associado à gravidade na infecção pelo novo coronavírus. Pacientes com quadro grave de COVID-19 apresentaram níveis elevados de fibrinogênio, maior adesão das plaquetas aos neutrófilos, além da presença de neutrófilos no coágulo de fibrina evidenciada na análise histopatológica de microtrombos pulmonares, renais e cardíacos (NICOLAI et al., 2020).

A elevação dos valores séricos de D-dímero, foi mencionada por vários autores como a anormalidade de coagulação mais comum em COVID-19 grave, podendo está presente em até 45% dos pacientes. Além disso, é um fator de risco independente para morte, pois pacientes com D-dímero maiores que 1000 ng/mL têm quase 20 vezes mais probabilidade de morrer de infecção do que pacientes com valores mais baixos de D-dímero (CHEN et al., 2020)

5 CONCLUSÃO

Observou-se as alterações dos índices séricos de D-dímero são importantes no acompanhamento e evolução do bom prognóstico do paciente. Porém, apesar de ser considerado um bom marcador, nos casos graves de COVID-19 e suas elevações estarem relacionados ao mal prognóstico do paciente e maior risco de óbito entre os pacientes, existe a necessidade de outros exames laboratoriais, tais como hemograma, marcadores da função renal, hepática, marcadores inflamatórios, outros indicadores de coagulação, culturas de vigilância são importantes nos casos graves.

Contudo, com o início da vacinação e com grande parte da população já vacinada em todo o mundo, os números de novos casos continuam diminuindo, espera-se que em breve a situação de Pandemia seja retirado pela Organização Mundial de Saúde. Muitos foram os desafios enfrentados desde dezembro 2019, aprendemos a tratar, acompanhar e melhor monitorar os pacientes infectados dia após dia. Apesar dezenas de milhares de

óbitos no Brasil e no mundo, a convivência com pacientes que evoluíram de forma grave trouxe conhecimentos que hoje possibilitam salvar mais vidas.

REFERÊNCIAS

- Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-cov-2. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020; [Http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13230](http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13230)
- Beeching NJ, Fletcher Tom EFR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *BMJ Best Practice*. 2020.
- Brandão S.C.S; Silva E.; Ramos Júlia De O.X.; Melo L.M.; Sarinho E. S.C. Artigo De Revisão, COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *Jornal Vascular Brasileiro* 19•2020•<https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>
- BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT. Brasília/DF, 2020
- Carvalho, Ana C.S.; Barros, Luanni S.De A.; Tenório, Emanuelle C.P.T.; Lopes, Tadeu P.; Lopes, Lorenna P.; Cruz, Cristiane M.. Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19; Altered coagulations modulators compromise COVID-19 infected patients. *Brazilian Journal of health Review* DOI:10.34119/bjhrv3n5-021 Curitiba, v. 3, n. 5, p. 11624-11644, set./out. 2020. ISSN 2595-6825
- Carlos, M.M.L.; Freitas, P.D.F.S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. *Acta Veterinaria Brasílica*, 2007. V.1, n.2, p.49-55.
- Cao B. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.[Https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282](https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282).
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507. Epub 2020 Jan 30.
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; [Http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006000](http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006000)
- Almeida Junior S.; Oliveira Kairala Rodolpho C. O. M.; Pereira Amanda G; Costa Guilherme B.da ; Cruz, Roberta C.R; Junior José R. De S; Brito Vinícius J.da S.C.; Serra Anderson B.; Maniglia Fabíola P.; Furtado Ricardo A.; COVID-19 e a infecção por SARS-cov-2 em um panorama geral/COVID-19 and infection by SARS-cov-2 in an overview. *Brazilian Journal of health Review*, Curitiba, v. 3, n. 2, p.3508-3522 mar./apr. 2020. ISSN 2595-6825 3508
- Kollias A, Kyriakoulis Kg, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou Gs, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging

evidence and call for action. *British Journal of Hematology*. 2020;189(5):846-7. [Http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727](http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16727)

Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020. [Https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198).

Nascimento, Jorge H. P. et al., COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, maio 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200308>

Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic Dysregulation in COVID-19 Pneumonia Is Associated With Respiratory Failure and Coagulopathy. *Circulation*. 2020 Sep 22;142(12):1176-1189.

Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Autores: Publicado em: *Journal of Thrombosis and Hemostasis JTH*. March 27, 2020 DOI: doi.org/10.1111/jth.14817

Rodriguez-Morales, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 101623. 2020. [Https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623)

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27 (online ahead of print). Accepted Author Manuscript. Doi:10.1111/jth.14817.

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Feb 19. Doi: 10.1111/jth.14768 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14768> 2.

Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14810> PMID:32338827. » <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14810>

World Health Organization – WHO. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine, 7 April 2021. Disponível em: [hps://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety](https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety). Acesso em 8 de abr. de 2021.

Wolfgang Miesbach ; Michael Makris. COVID-19: Coagulopatia, risco de trombose e a justificativa para anticoagulação. *Clin Appl Thromb Hemost*. Janeiro a dezembro de 2020; 26: 1076029620938149. DOI: 10.1177 / 1076029620938149

Zhang T, Sun Lx, Feng Re. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Apr 3;43(0):E040

Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11:S0140-6736(20)30566-3. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)