

ARTIGO

Alterações hematológicas em pacientes portadores de doença causada pelo coronavírus internados em uma unidade de terapia intensiva

Hematological alterations in patients with disease caused by the coronavirus admitted to an intensive care unit

Cambios hematológicos en pacientes con enfermedad por coronavirus ingresados en una unidad de cuidados intensivos

BORTOLOTTI, BRUNA¹

PIVOTTO, ANA PAULA²

PEDER, LEYDE DAIANE DE³

1. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Curso de Farmácia. Acadêmica. Endereço: Av. das Torres, 500, 85806-095, Loteamento Fag, Cascavel/PR. Email: brunafbortolotto@gmail.com

2. Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Farmacêutica. Endereço: Av. Tancredo Neves, 3224, 85806-470, Santo Onofre, Cascavel - PR. Email: ana.p.pivotto@gmail.com

3. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Curso de Farmácia. Docente. Endereço: Av. das Torres, 500, 85806-095, Loteamento Fag, Cascavel/PR. Email: leydepeder@yahoo.com.br

Resumo

Justificativa e Objetivos: O objetivo desta pesquisa é demonstrar os fatores de risco de pacientes portadores de doença causada pelo coronavírus (COVID-19), internados na UTI COVID de um hospital universitário de Cascavel-PR, e o monitoramento desses pacientes em relação aos exames hematológicos, a fim de que esses pacientes tenham um melhor prognóstico. **Métodos:** A investigação dos casos foi realizada a partir da análise de dados, executada em prontuários eletrônicos de pacientes portadores de doença causada pelo coronavírus. **Resultados:** Foram analisados um total de 172 prontuários eletrônicos de pacientes, podendo observar que ocorreu uma alteração importante nos resultados dos exames hematológicos dos pacientes internados. Verificou-se um aumento dos níveis de D-dímero (81,40% dos pacientes) e fibrinogênio (76,74% dos pacientes) principalmente. **Conclusão:** o presente estudo demonstrou que ocorreram importantes alterações hematológicas em pacientes portadores da COVID-19 internados em uma unidade de terapia intensiva.

Descritores: Alterações hematológicas. Análises. COVID-19. Unidade de Terapia Intensiva.

Abstract

Background and Objectives: The objective of this research is to demonstrate the risk factors of patients with disease caused by the coronavirus (COVID-19), admitted to the ICU COVID of a university hospital in Cascavel-PR, and the monitoring of these patients in relation to the exams

hematologic, so that these patients have a better prognosis. **Methods:** The investigation of cases was carried out based on data analysis, performed on electronic medical records of patients with disease caused by the coronavirus. **Results:** A total of 172 electronic medical records of patients were analyzed, and it was possible to observe that there was an important change in the results of the hematological exams of hospitalized patients. There was an increase in the levels of D-dimer (81.40% of patients) and fibrinogen (76.74% of patients) mainly. **Conclusion:** the present study showed that important hematological changes occurred in patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit.

Descriptors: Hematological alterations. Analysis. COVID-19. Intensive care unit.

Resumen

Justificación y Objetivos: El objetivo de esta investigación es demostrar los factores de riesgo de los pacientes con enfermedad causada por el coronavirus (COVID-19), ingresados en la UCI COVID de un hospital universitario de Cascavel-PR, y el seguimiento de estos pacientes en relación con los exámenes hematológicos, para que estos pacientes tengan un mejor pronóstico.

Métodos: La investigación de los casos se llevó a cabo en base al análisis de datos, realizado en historias clínicas electrónicas de pacientes con enfermedad causada por el coronavirus.

Resultados: Se analizaron 172 historias clínicas electrónicas de pacientes y se pudo observar que hubo un cambio importante en los resultados de los exámenes hematológicos de los pacientes hospitalizados. Hubo un aumento en los niveles de dímero D (81,40% de los pacientes) y fibrinógeno (76,74% de los pacientes) principalmente. **Conclusión:** el presente estudio mostró que ocurrieron cambios hematológicos importantes en pacientes con COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados intensivos.

Descriptores: Alteraciones hematológicas. Análisis. COVID-19. Unidad de tratamiento intensivo.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiram em Wuhan, Hubei, China, uma série de casos de pneumonia de causa desconhecida com apresentações clínicas semelhantes à pneumonia viral. A análise de sequenciamento de amostras do trato respiratório inferior indicou um novo coronavírus, que foi logo chamado de 2019-nCoV ou SARS-CoV-2¹.

A infecção pelo coronavírus contribuiu para mortalidade significativa em vários países, com o número de casos infectados aumentando rapidamente em todo o mundo. Entre os principais sintomas estão: febre, tosse, mialgia ou fadiga, expectoração, dispneia, cefaleia, tontura, diarreia, vômitos ou náuseas².

Normalmente, os pacientes mais graves apresentam inicialmente problemas relacionados à insuficiência respiratória, porém alguns pacientes evoluem o quadro da doença gerando

disfunção generalizada. O desenvolvimento da coagulopatia é uma característica significativa e que pode gerar um mau prognóstico nesses pacientes. Em pacientes que manifestam sepse, coagulopatias são de grande importância e podem ser associadas à resultados insatisfatórios³.

Entre os desequilíbrios hematológicos mais encontrados em pacientes portadores da COVID-19 verifica-se a trombocitopenia e níveis aumentados de D-dímero. A gravidade da doença pode estar associada ao prolongamento do tempo de protrombina (TAP), e o tempo de trombina (TT); entretanto, o tempo parcial de tromboplastina (TTPa) pode apresentar-se diminuído. Ainda, é possível encontrar uma diminuição da albumina sérica, contagem total de leucócitos com significativa variação e presença de linfopenia, diminuição da hemoglobina e aumento taxa da velocidade de hemossedimentação (VHS)⁴.

Analisar exames laboratoriais e monitorar os pacientes de forma adequada, em relação a todos os parâmetros laboratoriais e clínicos é de extrema importância, pois trata-se de uma nova infecção, sobre a qual ainda há muitos fatos desconhecidos. Já existem diversas pesquisas realizadas em torno deste vírus, porém há ainda várias evidências a serem descobertas.

O objetivo desta pesquisa é demonstrar os fatores de risco de pacientes portadores de doença causada pelo coronavírus (COVID-19), internados na UTI COVID de um hospital universitário de Cascavel-PR, e o monitoramento desses pacientes em relação aos exames hematológicos, a fim de que esses pacientes tenham um melhor prognóstico.

MÉTODOS

A pesquisa realizada foi de caráter descritivo e qualitativo, executada em prontuários de pacientes portadores de doença causada pelo coronavírus, internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário, situado em Cascavel – Paraná, no período de abril a junho de 2020.

Foram considerados para o estudo pacientes portadores de doença causada pelo coronavírus (COVID-19) internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de um hospital universitário, situado na região Oeste do Paraná, no município de Cascavel – Paraná. Ainda é importante relatar que foram excluídos desta pesquisa pacientes com idade inferior à 18 anos.

Nesta pesquisa, foram realizadas análises dos prontuários do banco de dados do sistema TASY®, implementado no hospital para coleta de dados. As variáveis (dados) que foram coletadas

dos prontuários são: idade, sexo, resultados de exames hematológicos (KPTT, contagem de plaquetas, fibrinogênio e D-dímero), comorbidades, alta/ óbito e dias de internamento.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), sob Protocolo nº CAAE: 47965121.6.0000.5219, número do parecer 4.845.316, aprovado em 13 de Julho de 2021. Os dados foram coletados no mês de setembro de 2021 e tabulados em planilhas no *Microsoft Office Excel*® e realizadas análises qualitativas, respeitando os critérios éticos descritos na Resolução Nacional de Saúde 466 de 2012.

Para as análises, os resultados de exames de sangue foram comparados com os níveis de referência utilizados pelo hospital universitário, os quais são: D-dímero < 500ng/ml; fibrinogênio de 180 a 350mg/ml; plaquetas de 140 a 400/mm³; KPTT de 0,80 a 1,25 ratios.

RESULTADOS

Foram analisados um total de 172 prontuários eletrônicos de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário na cidade de Cascavel – PR. As características dos pacientes em relação à idade, sexo e presença de fatores de risco estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário, Cascavel-PR, 2020.

Características dos pacientes	Frequência absoluta n	Frequência relativa %
Sexo		
Masculino	101	58,72
Feminino	71	41,28
Idade (anos)		
19-40	24	13,95
41-60	73	42,44
61-80	57	33,14
≥81	18	10,47
Fatores de risco		
Hipertensão	82	47,67
Diabetes mellitus	44	25,58
Obesidade	29	16,86

Analisando os exames de todos os pacientes, verifica-se que ocorreu uma alteração importante nos resultados dos exames hematológicos em relação ao nível de referência dos mesmos. Podemos observar um aumento dos níveis de D-dímero e fibrinogênio principalmente, na maioria dos pacientes. Porém, não observamos mudanças drásticas em relação às plaquetas e ao KPTT. Os números encontrados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Frequência absoluta e relativa, em relação a alterações nos exames de fibrinogênio, D-dímero, plaquetas e KPTT, dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário, Cascavel, 2020.

	Fibrinogênio n (%)	D-dímero n (%)	Plaquetas n (%)	KPTT n (%)
Abaixo	6 (3,49)	1 (0,58)	33 (19,19)	11 (6,40)
Elevado	140 (81,40)	132 (76,74)	10 (5,81)	42 (24,42)
Normal	26 (15,12)	9 (5,23)	129 (75)	119 (69,19)
Dados não encontrados	0 (0)	30 (17,44)	0 (0)	0 (0)

Ainda, podemos relacionar as características dos pacientes com as alterações hematológicas que ocorreram. Isto verifica-se na tabela 3.

Tabela 3. Frequência absoluta e frequência relativa das alterações hematológicas em relação às características dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva, de um hospital universitário, Cascavel, 2020.

Características dos pacientes	Fibrinogênio alterado n (%)	D-dímero alterado n (%)	Plaquetas alteradas n (%)	KPTT Alterado n (%)
Sexo				
Masculino	91 (90,07)	83 (82,18)	28 (27,72)	30 (29,7)
Feminino	55 (77,47)	50 (70,42)	15 (21,12)	23 (32,4)
Idade (anos)				
19-40	19 (79,16)	14 (58,33)	5 (20,83)	24 (100)
41-60	66 (90,41)	52 (71,23)	19 (26,03)	20 (27,40)
61-80	50 (87,71)	52 (91,23)	11 (19,29)	19 (33,34)
≥81	11 (61,11)	15 (83,33)	8 (44,44)	8 (44,45)
Fatores de risco				
Hipertensão	69 (84,15)	62 (75,61)	18 (21,95)	27 (32,93)
Diabetes mellitus	36 (81,82)	36 (86,37)	10 (22,73)	17 (38,64)
Obesidade	23 (81,82)	23 (81,82)	5 (17,24)	7 (24,14)

Desse total de 172 pacientes analisados, 136 (79,07%) pacientes se curaram da COVID-19 e 36 (20,93%) pacientes foram á óbito em decorrência da doença. A tabela 4 revela dados de cura/óbito em relação às características dos pacientes.

Tabela 4. Número de pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário que evoluíram a óbito, ou que se curaram por COVID-19 de acordo com a idade, sexo e fatores de risco, Cascavel, 2020.

Características dos pacientes	Cura n (%)	Óbito n (%)
Sexo		
Masculino	83 (48,26)	18 (10,47)
Feminino	53 (30,81)	18 (10,47)
Idade (anos)		
19-40	22 (12,79)	2 (1,16)
41-60	67 (38,95)	6 (3,49)
61-80	40 (23,26)	17 (9,88)
≥81	7 (4,07)	11 (6,40)
Fatores de risco		
Hipertensão	60 (34,88)	22 (12,79)
Diabetes mellitus	30 (17,44)	14 (8,14)
Obesidade	25 (14,53)	4 (2,33)

Além disso, podemos relacionar o óbito ou alta do paciente com os níveis de alterações hematológicas, como demonstrado na tabela 5.

Tabela 5. Correlação entre alterações hematológicas com a alta/óbito dos pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário, Cascavel, 2020.

	Fibrinogênio alterado n (%)	D-dímero alterado n (%)	Plaquetas alteradas n (%)	KPTT alterado n (%)
Alta	115 (84,56)	102 (75)	26 (17,75)	32 (23,53)
Óbito	31 (86,11)	31 (86,11)	17 (47,22)	21 (58,34)

DISCUSSÃO

A pneumonia causada pelo Sars-Cov-2 pode apresentar diversas complicações, desde manifestações pulmonares graves como a síndrome da angústia respiratória grave e até

coagulopatias. Nesse contexto, casos de maior gravidade apresentavam fatores epidemiológicos comuns para o desenvolvimento de desfechos tromboembólicos, como a presença de comorbidades em 60,6% dos pacientes com COVID-19 grave⁹.

Em relação a idade, destaca-se como fator de risco para complicação em comum na maioria dos artigos, sendo a média de idade dos pacientes graves entre 60-65 anos, segundo um artigo da *Journal of Thrombosis and Haemostasis*⁹. Isso se deve ao frágil sistema imunológico de pacientes com idade mais avançada e maior frequência de comorbidades, prejudicando o combate à infecção¹⁰. Outro importante fator de risco na maioria dos estudos associado a formas graves da doença e a desfechos fatais é o sexo masculino, cuja frequência varia de 84,2% em pacientes com covid que não sobreviveram a 46,6% naqueles que sobreviveram¹¹. No estudo analisado, podemos relatar que o número maior de óbitos foi entre as idades de 61-80 anos. Ainda, nesse estudo podemos relatar que a taxa de óbito em mulheres e homens foi semelhante, tendo cerca de 10,47% de mortes.

Dentre as comorbidades mais frequentes na população gravemente enferma com COVID-19, temos a hipertensão arterial, que se apresenta com expressiva prevalência, em torno de 43,9% em casos críticos¹². Isso se deve à correlação entre o receptor da ECA 2 com as espículas-S do vírus Sars-Cov-2, o qual se utiliza desses receptores para infectar células que o apresentem, em especial as do endotélio vascular pulmonar¹³. Portanto, a hipertensão arterial entra como fator de risco para as formas graves da doença, sendo também mais prevalente na população que vai a óbito em comparação a sobrevivente (52,6% vs 18,2%)¹¹. Já no presente estudo, podemos analisar que 47,67% da amostra analisada tem hipertensão arterial, tendo altos níveis de fibrinogênio, e D-dímero principalmente.

Em um estudo do *Journal of International Medical Research*, o Diabetes Melitus apresenta uma prevalência variando de 10,3% em pacientes hospitalizados com covid a 21,1% em pacientes graves internados¹¹. O Diabetes melitus tem importante papel no processo de piora da coagulopatia induzida pela COVID-19, tanto é que 24,8% daqueles com o binômio COVID-19+Diabetes Melitus 2 desenvolve coagulopatia, consequência do estado protrombótico induzido pela hiperglicemia do paciente diabético, que aumenta a osmolaridade sérica e agrava a agressão a parede vascular, estimulando a cascata da coagulação. A coagulopatia como complicação da doença no diabético se destacou como maior fator de risco extrapulmonar de morte e falência orgânica múltipla no paciente hospitalizado com covid¹⁴. Em relação aos fatos apresentados esse

estudo demonstra que o Diabetes Melitus esteve presente em 25, 58%.

O laboratório de análises clínicas é um meio importante e essencial para o diagnóstico, o acompanhamento, a evolução e o prognóstico de qualquer patologia. Na pandemia da COVID-19, foram relatadas a abrangência de diversos biomarcadores como indicadores do estado da doença, entre outros marcadores prognósticos úteis².

Pacientes com a doença grave da Covid-19 apresentam anormalidades hemostáticas que se assemelham a coagulopatia intravascular disseminada juntamente à sepse, com a diferença que a presença do coronavírus aumenta a chance de trombose em vez de sangramento¹⁵. Estudos publicados no International Journal of Laboratory Hematology, mostram baixa atividade dos anticoagulantes naturais e valores dramaticamente elevados de fibrinogênio, Tempo de tromboplastina parcial ativada e D-dímeros¹⁶, podendo indicar que a coagulopatia associada ao Sars-cov-2 é uma endotelopatia que repercute em aumento da ativação plaquetária e da hipercoagulabilidade, levando às manifestações clínicas pró-trombóticas associadas a COVID-19¹⁷.

O fibrinogênio, neste estudo, aparece em sua maior parte, em níveis aumentados (aproximadamente em 81,40% dos pacientes), o que pode ser demonstrados nesses outros estudos analisados também. Já o KPTT (Tempo de tromboplastina parcial ativada) não tem estatísticas tão significativas quanto ao aumento dos níveis, sendo ele em apenas 24,42% dos pacientes analisados. Porém, todas essas são alterações importantes.

Segundo um estudo, um dos produtos da degradação da fibrina, conhecido como D-dímero quando elevado, tem sido relacionado com uma elevada taxa de mortalidade. A opinião de especialistas e experiências clínicas destacam o papel do estado de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19, já que o nível de D-dímero aumenta gradativamente com amplificação da infecção⁷.

Nesse estudo, podemos observar que apenas 19,19% dos pacientes apresentaram trombocitopenia, enquanto tivemos um total de 76,74% dos pacientes analisados contendo elevados níveis de D-dímero. Em um estudo de Behnood Bikdel, podemos ver uma semelhança quando se diz respeito às anormalidades hematológicas mais consistentes, incluindo a trombocitopenia, a qual pode ser classificada como leve (contagem de plaquetas de 100.000 a 150.000 / mm³), moderado (50.000 a 99.000/mm³) e grave (< 50.000/mm³); e níveis aumentados de D-dímero⁸.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que ocorreram importantes alterações hematológicas em pacientes portadores da COVID-19 internados em uma unidade de terapia intensiva, sendo mais evidentes estas alterações nos exames de D-dímero e fibrinogênio, sendo observados em sua maioria, níveis elevados dos mesmos, com 81,40% dos pacientes analisados com taxas elevadas de fibrinogênio no organismo, e 76,74% dos pacientes analisados com níveis acima de D-dímero.

Fazer o acompanhamento de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva, realizando as análises de exames hematológicos é de extrema importância para garantir um melhor tratamento possível para os pacientes, pois assim se consegue analisar a melhor conduta de tratamento, gerando um melhor prognóstico. Quanto mais os profissionais de saúde puderem se adequar às alterações que podem vir a ocorrer, melhor lidarão com as situações futuras.

AGRADECIMENTOS

A todo apoio no fornecimento dos dados cedidos pelo hospital e pelo laboratório, proporcionando o desenvolvimento desse artigo.

REFERÊNCIAS

- 1- HUANG, Chaolin et al. Características clínicas de pacientes infectados com novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. *The Lancet*. fev. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext). Acesso em: 26 maio 2021.
- 2- XAVIER, Analucia R.. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab*. jun. 2020. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/jbpml.org.br/pdf/pt_v56a0049.pdf. Acesso em: 26 maio 2021.
- 3- THACHIL, Jecko et al. Orientação provisória do ISTH sobre o reconhecimento e tratamento da coagulopatia em COVID-19. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*. mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>. Acesso em: 26 maio 2021.
- 4- ZANCANARO, Vilmair *et al*. Alterações nos parâmetros hematológicos e imunológicos observadas na infecção pelosars-cov-2: uma revisão sistemática de literatura. *Brazilian Journal Of Development*. maio 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/30097/23700>. Acesso em: 26 maio 2021.

- 5- LIMA, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Radiol Bras 53. abr. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/MsJJz6qXfjpkXg6qVj4Hfj/?lang=pt>. Acesso em: 26 maio 2021.
- 6- TIBURI, Rosa Gabryella Barreto et al. Coagulopatia induzida pelo estado inflamatório da infecção pela Covid-19. Brazilian Journal Of Health Review. 9. abr. 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/28295>. Acesso em: 26 maio 2021.
- 7- LI, Taisheng; LU, Hongzhou; ZHANG, Wenhong. Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerging Microbes & Infections, v. 9, n. 1, p. 687-690, 2020.
- 8- BIKDELI, Behnood et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology, v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.
- 9- TANG, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 27 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
- 10- SAYAD, B. et al. Blood coagulation parameters in patients with severe COVID-19 from Kermanshah Province, Islamic Republic of Iran. Eastern Mediterranean Health Journal, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 999-1004, 1 set. 2020. World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean (WHO/EMRO). <http://dx.doi.org/10.26719/emhj.20.105>.
- 11- WANG, J. et al. Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: the fad-85 score. Journal of International Medical Research, [S.L.], v. 48, n. 9, set. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300060520955037>.
- 12- XU, J. et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from wuhan, china. Critical Care, [S.L.], v. 24, n. 1, 6 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03098-9>.
- 13- SARDU, C. et al. Implications of AB0 blood group in hypertensive patients with covid19. BMC Cardiovascular Disorders, [S.L.], v. 20, n. 1, 14 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-020-01658-z>.
- 14- CHEN, X. et al. Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes. Bmj Open Diabetes Research & Care, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 001851, nov. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001851>.
- 15- MANNE, B. K. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood, [S.L.], v. 136, n. 11, p. 1317-1329, 10 set. 2020. American Society of Hematology <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007214>.
- 16- ZHANG, Y. et al. Manifestations of blood coagulation and its relation to clinical outcomes in severe COVID-19 patients: retrospective analysis. International Journal of Laboratory Hematology, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 766-772, 27 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13273>.
- 17- GOSHUA, G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. The Lancet Haematology, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 575-582, ago. 2020. Elsevier BV [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30216-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30216-7).