

RELEVÂNCIA DO DÍMERO D NA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM COVID-19

RELEVANCE OF D-DIMER IN THE CLINICAL COURSE OF PATIENTS WITH COVID-19

Gabriella Letícia Bonone^{1*}, Deborah de Castro Moreira², Gabriele Nascimento de Oliveira³, Natan Nascimento de Oliveira⁴, Dennis Armando Bertolini⁵

^{1*}Doutoranda no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR), Brasil;

²Doutora em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PCS) da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá (PR), Brasil;

³Doutoranda no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR), Brasil;

⁴Doutorando do Programa de Pós Graduação em Enfermagem (PSE) da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá (PR), Brasil; ⁵Doutor em Infectologia pela Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Professor associado do Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina (DAB/UEM) e docente permanente do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde (PCS) da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Maringá (PR), Brasil.

*Autor correspondente: Gabriella Letícia Bonone – Email: pg55319@uem.br

Recebido: 02 set. 2024

Aceito: 28 mai. 2025

Editores-chefes: Dr. Leonardo Pestillo de Oliveira e Dr. Mateus Dias Antunes

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



RESUMO: Pacientes com COVID-19 frequentemente apresentam níveis elevados de dímero D, indicando um risco aumentado de complicações. Este estudo avalia a relevância do dímero D no manejo clínico, analisando dados de 366 pacientes. Coletamos dados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e sociodemográficos de 366 pacientes internados na enfermaria e na UTI do Hospital Universitário Regional de Maringá da Universidade Estadual de Maringá (HUM) utilizando o banco de dados GSUS-HUM. O teste qui-quadrado de Pearson, o teste exato de Fisher e o teste t de Student foram utilizados para a análise dos dados. Posteriormente, foi construído um modelo de regressão linear generalizada com distribuição Gamma e função log-link. A razão de chances foi estimada a partir da exponenciação dos coeficientes obtidos, juntamente com um intervalo de confiança de 95%. Os resultados mostram que o D-dímero elevado está correlacionado com maior mortalidade, admissão na UTI, trombose, IRA, endocardite, sepse e necessidade de anticoagulantes. A regressão linear generalizada indica uma associação significativa. O D-dímero sérico na admissão é um marcador crucial para avaliar a gravidade da COVID-19 e o prognóstico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; dímero D; Prognóstico; SARS-CoV-2; Produtos de Degradação da Fibrina e do Fibrinogênio.

ABSTRACT: Patients with COVID-19 frequently present elevated D-dimer levels, indicating an increased risk of complications. This study evaluated the relevance of D-dimer in clinical management by analyzing data from 366 patients. Clinical, laboratory, epidemiological, and sociodemographic data were collected from 366 patients hospitalized in the ward and intensive care unit of the Regional University Hospital of Maringá, State University of Maringá (HUM), using the GSUS-HUM database. Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, and Student's t-test were applied for data analysis. Subsequently, a generalized linear regression model with Gamma distribution and log-link function was constructed. Odds ratios were estimated by exponentiating the obtained coefficients, along with their respective 95% confidence intervals. The results demonstrated that elevated D-dimer levels were correlated with higher mortality, ICU admission, thrombosis, acute renal failure, endocarditis, sepsis, and the need for anticoagulant therapy. The generalized linear regression analysis indicated a significant association between D-dimer levels and these outcomes. Serum D-dimer at admission is therefore a crucial marker for assessing COVID-19 severity and patient prognosis.

KEYWORDS: COVID-19; D-dimer; Prognosis; SARS-CoV-2; Fibrin Fibrinogen Degradation Products.

INTRODUÇÃO

O surgimento do SARS-CoV-2 representou uma grave crise de saúde pública global, espalhando-se rapidamente e infectando mais de 497 milhões de pessoas, com mais de 6 milhões de mortes registradas em todo o mundo até abril de 2022¹. O Brasil está entre os países mais afetados, com aproximadamente 30 milhões de casos confirmados e 661 mil mortes registradas até aquele momento².

Entre as várias manifestações clínicas da COVID-19, a coagulopatia se destacou como uma complicação importante, particularmente em casos graves. Níveis séricos elevados de D-dímero, fibrinogênio e fator VIII foram frequentemente observados em pacientes hospitalizados, especialmente aqueles em estado crítico. Essas anormalidades contribuem para um estado pró-trombótico, aumentando o risco de formação de trombos locais e distúrbios de coagulação sistêmicos, que podem levar a eventos tromboembólicos com risco de vida, como embolia pulmonar³.

Estudos internacionais demonstraram o papel potencial do D-dímero não apenas como um marcador da gravidade da doença e mortalidade, mas também como um preditor de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes com COVID-19. Essas descobertas apoiam o uso do D-dímero para estratificação precoce do risco e tomada de decisão clínica em relação à terapia anticoagulante⁴. Pesquisas realizadas em países como China, Itália e Estados Unidos destacaram essa associação, enfatizando o valor prognóstico do D-dímero na prática clínica. No entanto, diferenças nas populações e nos sistemas de saúde podem limitar a aplicação direta dessas descobertas a outros contextos regionais.

No Brasil, embora alguns estudos tenham abordado a relação entre COVID-19 e parâmetros de coagulação⁵⁻⁷, a maioria das pesquisas nacionais se concentrou na eficácia da terapia anticoagulante^{8,9}, enquanto poucas examinaram especificamente a correlação entre os níveis de dímero D e a progressão clínica de pacientes brasileiros — especialmente dentro do sistema hospitalar público.

Dada a gravidade da COVID-19 e seu impacto nos sistemas de saúde, este estudo tem como objetivo analisar a relevância do D-dímero como marcador prognóstico na progressão clínica de pacientes hospitalizados com COVID-19 no Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM). Ao contribuir para uma melhor compreensão desse biomarcador no contexto da saúde pública brasileira, buscamos apoiar intervenções clínicas mais eficazes e fortalecer a integração das evidências científicas com as estratégias de saúde pública.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo transversal, analítico e secundário de banco de dados. Para construir este estudo, seguimos as diretrizes do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹⁰.

LOCALIZAÇÃO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Dados sociodemográficos e epidemiológicos, juntamente com os resultados do teste D-dímero, foram coletados de 366 pacientes internados na Enfermaria e Unidade de Terapia Intensiva do HUM com COVID-19 confirmado. Os pacientes foram considerados elegíveis se tivessem confirmação clínica e laboratorial de COVID-19 e fossem submetidos ao teste D-dímero no momento da admissão hospitalar.

Os critérios de exclusão incluíram ausência de confirmação laboratorial, incompatibilidade entre as datas do teste e da admissão ou discrepâncias entre os dados de identificação e os resultados do D-dímero.

O número médio de hospitalizações no HUM foi usado como critério para estimativa da amostra, onde foi calculado com base em uma proporção. Como parte da fórmula de cálculo, estabeleceu-se o tamanho da população como 1.000 (número médio de hospitalizações), 50% da frequência prevista (para resultar no maior tamanho de amostra, uma vez que a porcentagem real era desconhecida), limite de confiança de 5% de 100 (ou seja, a frequência prevista mais o limite de confiança) e um efeito de projeto de 1 (uma vez que foi realizada uma amostragem aleatória simples). Isso resultou em uma amostra de 278 para um nível de confiança de 95% e poder de teste de 80%.

VARIÁVEIS DE INTERESSE

Dados clínicos, como sintomas, comorbidades, resultados de D-dímero e dados epidemiológicos, foram acessados a partir dos prontuários dos pacientes no Sistema de Gestão de Saúde do SUS (GSUS) do HUM da Universidade Estadual de Maringá (UEM). A variável de resultado escolhida foi a dosagem do fator D-dímero na admissão hospitalar e as outras como morte e admissão na UTI. O desenvolvimento de trombose, IRA, endocardite, SEPSE e a necessidade de terapia anticoagulante foram as variáveis independentes utilizadas para avaliar a evolução do quadro clínico dos pacientes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher foram utilizados para comparar variáveis categóricas, e o teste T para comparar dados contínuos. Para a análise descritiva, tendo o D-dímero elevado como variável de resultado, foram separadas as seguintes variáveis independentes de interesse: sexo; necessidade de admissão na UTI; uso de ventilação mecânica invasiva; uso de anticoagulantes; uso de corticoides; diálise; se o paciente teve parada cardiorrespiratória, pancreatite, insuficiência renal aguda (IRA), sepse (SEPSE), trombose, endocardite e se o paciente faleceu. Posteriormente, foi construído um modelo de regressão linear generalizada (GLM) com distribuição Gamma e função log-link. O uso da função log-link foi necessário devido à natureza altamente assimétrica dos dados. Portanto, a exponenciação dos coeficientes obtidos resultou na Razão de Chances (OR), juntamente com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%), cujo nível de significância de 95% foi considerado para as análises, com o apoio do software R, versão 4.1.1.

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto faz parte de um projeto maior intitulado “Vigilância Clínica e Imunológica de Pacientes Internados com COVID-19 na Macrorregião Noroeste do Estado do Paraná”, que foi aprovado pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá, de acordo com o Parecer nº 4.268.659.

RESULTADOS

Foram utilizados dados de 366 pacientes, em que a média dos valores de D-dímero foi de 2126 ng/mL e a mediana de 850 ng/mL, e para log(D-dímero), a média e a mediana foram de 6,98 e 6,74, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Média, mediana, desvio padrão, primeiro e terceiro quartis, máximo e mínimo das variáveis D-dímero e log(D-dímero) em 366 pacientes afetados pela COVID-19.

Variável	Média	Mediana	Desvio Padrão	Primeiro Quartil	Terceiro Quartil	Máximo	Mínimo
D-dímero	2126 ng/mL	850,00 ng/mL	3566,00	494,00	1871,00	20000,00	266,00
log(D-dímero)	6,98	6,74	1,03	6,20	7,53	9,90	5,58

Para a organização da variável dímero D, foram estabelecidas duas categorias, dímero D até 850 ng/mL e dímero D acima de 850 ng/mL, com base no valor mediano para a descrição das variáveis categóricas. O sexo masculino foi mais frequente entre os participantes do estudo, mas não apresentou diferença estatisticamente significativa entre a dosagem do dímero D e o sexo (Tabela 2).

Tabela 2. Análise descritiva das variáveis categóricas de interesse de 366 pacientes acometidos pela COVID-19.

Variáveis	D-dímero acima de 850 ng/mL		D-dímero até 850 ng/mL	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	106	56,38	111	59,68
Feminino	83	44,15	75	40,32
Admissão em UTI				
Não	89	47,34	149	80,11
Sim	97	51,60	36	19,35
Uso de Ventilação Mecânica Invasiva				
Não	113	60,11	172	92,47
Sim	75	39,89	13	6,99
Uso de Anticoagulantes				
Não	8	4,26	36	19,35
Sim	179	95,21	150	80,65
Uso de Corticóides				
Não	12	6,38	33	17,74
Sim	174	92,55	153	82,26
Diálise				
Não	160	85,11	178	95,70
Sim	24	12,77	8	4,30
Parada Cardiorrespiratória				
Não	161	85,64	179	96,24
Sim	27	14,36	7	3,76
Pancreatite				
Não	188	100,00	186	100,00
Sim	0	0,00	0	0,00
Insuficiência Renal Aguda				
Não	168	89,36	184	98,92
Sim	20	10,64	2	1,08
SEPSE				
Não	179	95,21	186	100,00
Sim	9	4,79	0	0,00
Trombose				
Não	182	96,81	185	99,46
Sim	5	2,66	1	0,54
Endocardite				
Não	187	99,47	186	100,00
Sim	1	0,53	0	0,00
Óbito				
Não	121	64,36	171	91,94
Sim	65	34,57	15	8,06

A admissão na UTI foi associada a uma maior frequência de casos graves naqueles com valores mais elevados de dímero D (Tabela 2).

O modelo de regressão gama foi ajustado para identificar os fatores associados, conforme mostrado na figura 1. Morte, admissão na UTI, trombose, insuficiência renal aguda, endocardite, SEPSE e uso de anticoagulantes foram estatisticamente associados a dímero D elevado⁴.

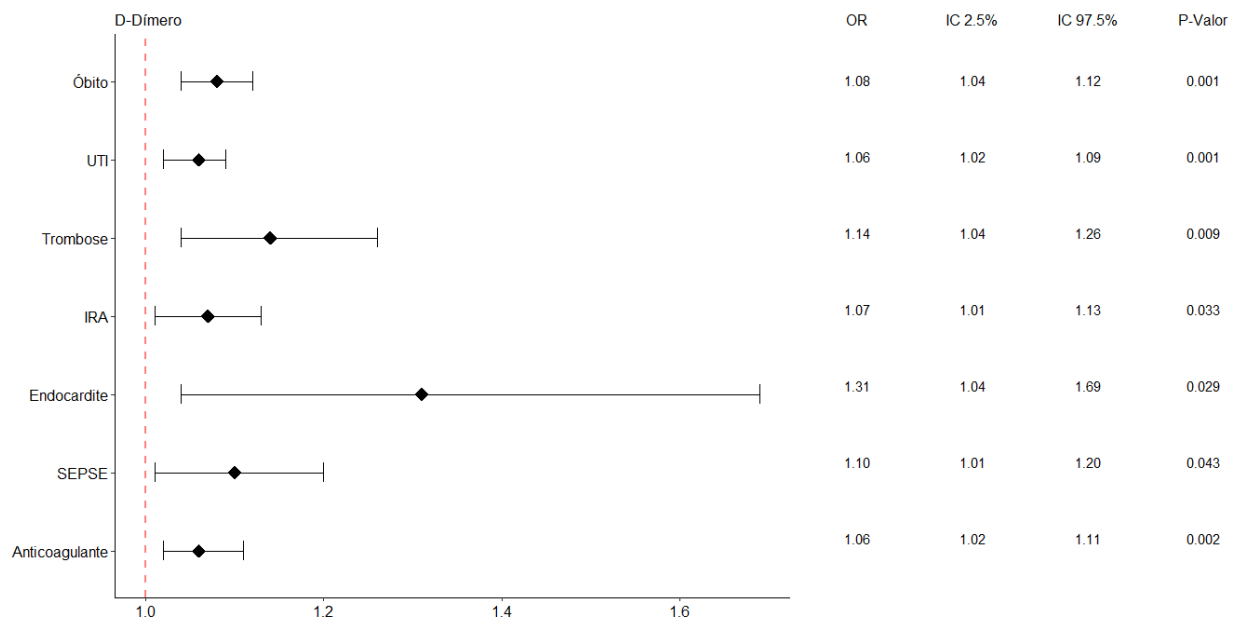


Figura 1. ForestPlot do modelo ajustado de pacientes afetados pela COVID-19 internados no Hospital Universitário Regional de Maringá. Legenda: UTI – Unidade de Terapia Intensiva; IRA – Insuficiência Renal Aguda; SEP – Septicemia.

Para cada unidade de D-dímero que está elevada no sangue, foi observado um aumento de 14% no risco de desenvolver trombose e, à medida que os riscos de desenvolvimento de complicações como essa aumentam, as chances de necessidade de admissão na UTI (6%) e morte (8%) aumentam, além do risco do paciente necessitar de tratamento com anticoagulantes (6%), desenvolver IRA (7%), endocardite (31%) e SEPSIS¹⁰ (Figura 1).

DISCUSSÃO

Nossas descobertas confirmam que níveis elevados de D-dímero estão significativamente associados a um risco aumentado de desenvolver complicações graves em pacientes hospitalizados com COVID-19. Entre essas complicações, observamos associações particularmente fortes com sepse (SEPSE), insuficiência renal aguda (IRA) e endocardite. Notavelmente, nossos resultados indicam que, para cada unidade de aumento no dímero D, há uma chance 10% maior de o paciente desenvolver SEPSE — uma descoberta que reforça o papel potencial do dímero D como um marcador prognóstico precoce em ambientes clínicos.

Esses resultados são consistentes com estudos anteriores, como Tang et al. (2020), que demonstraram que o tratamento anticoagulante estava associado à redução da mortalidade em pacientes que desenvolveram coagulopatia em estágios graves da COVID-19¹². Isso está alinhado com nossos dados, sugerindo que o reconhecimento precoce do D-dímero elevado pode informar intervenções terapêuticas oportunas e melhorar os resultados dos pacientes.

Embora o D-dímero elevado seja um marcador bem estabelecido de atividade trombótica, nosso estudo contribui com novas evidências ao relacionar seus níveis à incidência de infecções secundárias, como endocardite, e ao desenvolvimento de complicações renais. Essas descobertas diferem ligeiramente de alguns relatórios anteriores, que enfatizavam a embolia pulmonar como o principal resultado.

A força inesperada da associação entre o dímero D e complicações infecciosas-inflamatórias (como SEPSE e endocardite) pode refletir a lesão endotelial sistêmica e a desregulação imunológica promovida pelo SARS-CoV-2, justificando investigações adicionais. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esses achados são complexos. A lesão endotelial causada pelo SARS-CoV-2 leva à liberação do dímero D na circulação¹¹.

O D-dímero, como um produto da degradação da fibrina, reflete a coagulação e a fibrinólise em andamento e é conhecido por estar elevado em estados tromboinflamatórios³. Além disso, a inativação viral da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2) contribui para a disfunção do sistema renina-angiotensina (SRA), promovendo permeabilidade vascular, inflamação e desequilíbrio hidroeletrólítico¹³. Essas alterações provavelmente desempenham um papel no desenvolvimento de IRA e SEPSE, ambos significativamente associados aos níveis de dímero D em nossa coorte.

Estudos também sugeriram que o SARS-CoV-2 pode infectar diretamente o tecido renal, causando efeitos citopáticos e contribuindo para a lesão renal aguda¹⁴⁻¹⁶. No caso da endocardite, o aumento da permeabilidade vascular e da inflamação sistêmica pode facilitar a infecção do endocárdio¹⁷. Embora essas hipóteses sejam apoiadas na literatura, são necessárias mais pesquisas para explorar as ligações mecânicas observadas em nossos dados.

O presente estudo tem algumas limitações. O teste de dímero D não foi realizado rotineiramente em todos os pacientes, o que limitou o tamanho da amostra. Além disso, alguns testes foram realizados após a admissão hospitalar, e certos pacientes foram transferidos de outras instalações sem históricos médicos completos ou transferidos do HUM para outros locais. Não foi possível fazer o acompanhamento dos resultados clínicos. Além disso, a ausência de um ajuste multivariável mais abrangente restringe a capacidade de tirar inferências causais dos resultados, o que deve ser considerado ao interpretar os resultados.

RELEVÂNCIA PARA A PROMOÇÃO DA SAÚDE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS

Os resultados deste estudo têm implicações importantes para a saúde pública. O uso do D-dímero como um biomarcador precoce de inflamação sistêmica e lesão endotelial pode ajudar os profissionais de saúde a identificar pacientes com maior risco de complicações da COVID-19 na admissão hospitalar. Essa detecção precoce permite intervenções mais oportunas e direcionadas, reduzindo potencialmente a incidência de resultados graves, como trombose, insuficiência renal aguda, endocardite, sepse e morte. Do ponto de vista da promoção da saúde, a integração do teste de D-dímero nos protocolos de avaliação inicial do paciente contribui para uma abordagem mais proativa dos cuidados, apoiando a tomada de decisões clínicas e otimizando os recursos hospitalares. Além disso, essa estratégia está alinhada com os princípios de prevenção de doenças, facilitando a estratificação de risco e melhorando o prognóstico do paciente, especialmente em ambientes com poucos recursos e durante emergências de saúde pública.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a elevação dos níveis séricos de D-dímero está associada a processos inflamatórios e lesões endoteliais desencadeados pela infecção por SARS-CoV-2. Clinicamente, o D-dímero pode servir como um biomarcador valioso para avaliar a gravidade da doença e prever resultados adversos, como mortalidade, admissão na UTI, eventos trombóticos, insuficiência renal, endocardite e sepse. Esses achados apoiam a implementação do teste de D-dímero como parte das avaliações iniciais em pacientes hospitalizados com COVID-19. Estudos longitudinais e ensaios clínicos futuros são necessários para validar o uso do D-dímero como uma ferramenta para intervenção precoce e para fortalecer protocolos baseados em evidências para a prevenção de complicações relacionadas à COVID-19.

IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

Com base em nossos resultados, recomendamos que o teste de D-dímero seja incluído rotineiramente na triagem inicial de pacientes hospitalizados com COVID-19. Como marcador laboratorial, ele pode auxiliar na tomada de decisões clínicas precoces, incluindo o início oportuno da terapia anticoagulante e a alocação de recursos de cuidados intensivos, como leitos de UTI. Seu uso pode ajudar a reduzir resultados adversos, permitindo intervenções mais direcionadas e proativas.

DIREÇÕES FUTURAS

Para confirmar o papel prognóstico do D-dímero, são necessários mais estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados para avaliar sua eficácia como critério de intervenção precoce. Pesquisas futuras também devem explorar valores de corte ideais para diferentes perfis de pacientes, considerando comorbidades, idade e gravidade da doença, bem como investigar sua potencial aplicação em outras condições inflamatórias ou infecciosas.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://covid19.who.int>
2. Ministério da Saúde (BR). Coronavirus - Brasil [Internet]. [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>
3. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Crit Care Med. 2020; Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004458>
4. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, Li Y. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. Clin Appl Thromb Hemost. 2021;27:10760296211010976. <https://doi.org/10.1177/10760296211010976>
5. Melo AK, Milby KM, Caparroz AL, Pinto AC, Santos RR, Rocha AP, et al. Biomarkers of cytokine

- storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253894>
6. Iwamura AP, Tavares da Silva MR, Hümmelgen AL, Soeiro Pereira PV, Falcai A, Grumach AS, et al. Immunity and inflammatory biomarkers in COVID-19: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2020 Dec;30(6):1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2199>
 7. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Almeida Monteiro RA, Silva LF, Oliveira EP, Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1517–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>
 8. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicenter, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun;397(10291):2253–63. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01203-4)
 9. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359–66. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026>
 10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344–9.
 11. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):389–91. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
 12. 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 May;18(5):1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
 13. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
 14. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the ACE2 receptor expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020 Mar;14(2):185–92. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
 15. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb;12(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
 16. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):219–27. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
 17. Nord CE, Heimdahl A. Cardiovascular infections: bacterial endocarditis of oral origin. Pathogenesis and prophylaxis. *J Clin Periodontol*. 1990 Aug;17(8):494–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1992.tb01221.x>