

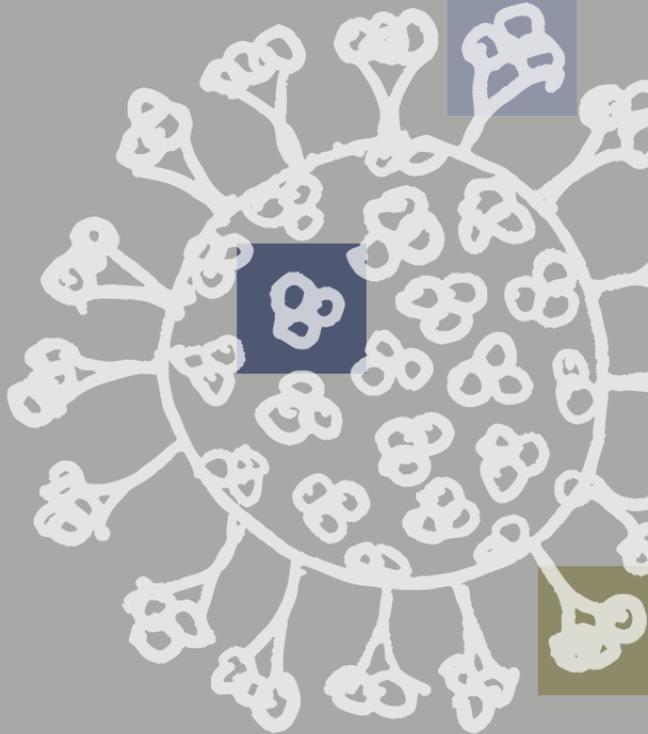


*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

POR | 2020.4

covidreference.com




STEINHÄUSER
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann
COVID Reference
www.CovidReference.com
Edição 2020~4
Enviado em 24 de agosto de 2020

Tradução:
Joana Catarina Ferreira Da Silva

Incomplete Anteprema Edition

Capítulos da 4^a edição:

Apresentação clínica

Tratamento

Os autores, editores, editora e tradução
não receberam apoio de terceiros para realizar este manual.

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

COVID Reference

<http://www.covidreference.com/pt>

Edição 2020~4

Steinhäuser Verlag

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

www.Amedeo.com

Christian Hoffmann, M.D.

Infektionsmedizinisches Centrum
Hamburg MVZ PartG (ICH)
ICH Stadtmitte
Glockengiesserwall 1
20095 Hamburg
researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8

Aviso Legal

O tratamento para o COVID é um campo novo e em rápida mudança. Os editores e autores do CovidReference.com fizeram todos os esforços para fornecer informações precisas e completas à data da publicação. No entanto, tendo em conta as rápidas adaptações que ocorrem na ciência médica, a prevenção e a política do COVID, bem como a possibilidade de erro humano, podem conter imprecisões técnicas, erros tipográficos ou outros. Os leitores são aconselhados a verificar as fontes de dados dos ensaios (fda.gov, etc), bem como as informações fornecidas do produto disponibilizadas pelo fabricante de cada fármaco a ser administrado para verificar a dose recomendada, método, duração da administração e as contra-indicações. É da responsabilidade do médico assistente (e dos alunos do último ano) adaptar à experiência e conhecimento do doente, para determinar o melhor tratamento e dosagens dos fármacos. As informações aqui contidas são fornecidas “como são” e sem qualquer tipo de garantia. Os contribuidores deste site, incluindo a Steinhäuser Verlag, não se responsabilizam por quaisquer erros ou omissões ou resultados obtidos com o uso das informações aqui contidas.

Importante: O livro atual foi desenvolvido apenas para fins educacionais e não se dedica a fornecer conselhos médicos e históricos atuais ou serviços profissionais. Não é um substituto para o tratamento profissional. Recomenda-se aos membros do público leigo que utilizam este site, que consultem um médico sobre os cuidados médicos a ter. Se o leitor tem ou suspeita que possa ter um problema de saúde, consulte o seu médico.

Este trabalho está protegido por direitos autorais, como um todo e em parte.

© 2020 by Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-41-6

CR_PT 2020.4.01 – Enviado em 24 de agosto de 2020

Prefácio para a primeira edição

Há dezassete anos, durante o surto, decidimos escrever um breve texto médico sobre a crise da SARS que decorria, apresentando dados científicos e fornecendo atualizações em tempo real. Depois de publicar três edições em 6 meses, uma [revista científica](#) concluiu que a nossa SARS Reference (www.SARSReference.com) não era “chique”, mas apresentava “muita informação”. Quando tomámos conhecimento da nova epidemia do coronavírus em meados de janeiro de 2020, imediatamente sentimos que tinha chegado o momento de repetir o nosso exercício do milénio.

Enquanto o SARS-CoV-2 parece estar controlado na China, a epidemia avança rapidamente para oeste. O que há poucas semanas parecia um feito impossível - impor e aplicar medidas restritas de quarentena e isolar dezenas de milhões de pessoas do resto do mundo - agora é realidade em muitos países. As pessoas na Europa e noutras partes do mundo terão de se adaptar e inventar novos estilos de vida naquele que é o evento mais perturbador desde a Segunda Guerra Mundial.

Acreditamos que a situação atual precisa de um novo tipo de livro didático. A humanidade está a enfrentar uma doença desconhecida e ameaçadora que geralmente é grave e fatal. Os sistemas de saúde ficarão sobrecarregados. Não existe tratamento comprovado e as vacinas não estarão disponíveis em breve. Tal situação não existe desde a pandemia da gripe em 1918.

Acreditamos que uma mente clara é crucial em tempos de excesso de informação, com dezenas de artigos científicos publicados todos os dias, notícias sobre centenas de estudos planeados ou em curso e os *media* ao misturar dados concretos com rumores e notícias falsas. O tedioso trabalho de triagem da literatura científica e dos dados científicos deve ser realizado - regular e constantemente, como um relógio suíço. Nos próximos meses, a *COVID Reference* apresentará atualizações semanais e narrará os dados científicos o mais coerente possível.

Lembre-se da revista [Science](#). Não é chique.

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

11 de abril de 2020

Autores colaboradores

Thomas Kamradt, M.D.

Professor of Immunology
President, German Society of Immunology
Institute of Immunology
University Hospital Jena
Leutragraben 3
D – 07743 Jena
[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5)

Stefano Lazzari, M.D.

Specialist in Public Health and Preventive Medicine
International Consultant in Global Health
Former WHO Director
[linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a](https://www.linkedin.com/in/stefano-lazzari-79a933a)

Jennifer Neubert, M.D.

Department of Pediatric Oncology,
Hematology and Clinical Immunology
Center for Child and Adolescent Health
Medical Faculty
Heinrich-Heine-University Düsseldorf

Tim Niehues, M.D.

Centre for Child and Adolescent Health
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
D – 47805 Krefeld
https://www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues

COVID Reference Internacional

Todos os colaboradores são voluntários

Español

Anisha Gualani Gualani

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Jesús García-Rosales Delgado

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Italiano

Alberto Desogus

Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Stefano Lazzari

M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine

International Consultant in Global Health

Former WHO Director

Grazia Kiesner (Italian)

Medical Student, Università degli Studi di Firenze

Português

Joana Catarina Ferreira Da Silva

Medical student, University of Lisbon

Sara Mateus Mahomed

Medical student, University of Lisbon

Français

Bruno Giroux

M. D., Paris

Georges Mion

Professor, M.D., Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Cochin Paris

Türkçe

Zekeriya Temircan

Ph.D. in Health/Clinic Psychology

Neuropsychology Department

Turkey

Fusun Ferda Erdoğan

Professor, Erciyes University Neurology Department/

Pediatric Neurology

Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department

Turkey

Dilara Güngör

İstanbul University/Çapa Medical School Student

Turkey

Türev Demirtas

M.D., Erciyes University Faculty of Medicine

History of Medicine and Ethics Department

Kayseri / Turkey.

Tiếng Việt

Khanh Phan Nguyen Quoc

M.D., Oxford University Clinical Research Unit

Nam Ha Xuan

Medical student, Hue University of Medicine and Pharmacy

Kim Le Thi Anh (Vietnamese)

Medical student, School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University

Hanoi

Deutsch

Ulf Lüdeke

www.Sardinienintim.com

Copy-Editor

Rob Camp

Art

Attilio Baghino

Cover

Félix Prudhomme

YouTube: IYENSS

Thomas Splettstösser

SciStyle (Figures)

Conteúdo

1. Apresentação clínica 13
 - Período de incubação 13
 - Casos assintomáticos 14
 - Sintomas 15
 - Achados laboratoriais 24
 - Classificação clínica 28
 - Prognóstica 29
 - Perspetiva 39
 - References 39

2. Tratamento 49
 - Inibidores da síntese viral de RNA 50
 - Inibidores de entrada antiviral 57
 - Imunomoduladores 61
 - Perspetiva 68
 - References 69

1. Apresentação clínica

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Após um tempo médio de incubação de cerca de 5 dias (intervalo: 2-14 dias), uma infecção típica por COVID-19 começa com tosse seca e febre baixa (38,1-39 ° C ou 100,5-102,1 ° F), frequentemente acompanhada por anosmia e ageusia. Na maioria dos doentes, a COVID-19 permanece leve ou moderado e os sintomas desaparecem numa semana e os doentes geralmente recuperam em casa. Cerca de 10% dos pacientes permanecem sintomáticos até a segunda semana. Quanto mais os sintomas persistirem, maior é o risco de desenvolver COVID-19 mais grave, sendo que poderá exigir hospitalização, terapia intensiva e ventilação invasiva. O resultado da COVID-19 geralmente é imprevisível, principalmente em doentes idosos com comorbilidades. O quadro clínico varia de cursos de completamente assintomáticos a cursos rapidamente devastadores.

Neste capítulo, discutiremos a apresentação clínica, incluindo o período de incubação e pacientes assintomáticos, sintomas frequentes e raros, achados laboratoriais e fatores de risco para doença grave. Os achados radiológicos são descritos no capítulo diagnóstico.

Período de incubação

Uma análise conjunta de 181 casos confirmados de COVID-19 com exposição identificável e janelas de início dos sintomas estimou o período médio de incubação em 5,1 dias com um IC 95% de 4,5 a 5,8 dias (Lauer 2020). Os autores estimaram que 97,5% dos que desenvolvem sintomas o farão dentro de 11,5 dias (8,2 a 15,6 dias) da infecção. Menos de 2,5% das pessoas infetadas apresentam sintomas em 2,2 dias, enquanto o início dos sintomas ocorre em 11,5 dias em 97,5%. No entanto, estas estimativas sugerem que, sob premissas conservadoras, 101 de cada 10.000 casos desenvolverão sintomas após 14 dias de monitoração ativa ou quarentena. Outra análise de 158 casos confirmados fora de Wuhan estimou um período médio de incubação muito semelhante de 5,0 dias (IC 95%, 4,4 a 5,6 dias), com um intervalo de 2 a 14 dias (Linton 2020). Numa análise detalhada de 36 casos vinculados aos três primeiros grupos de transmissão local circunscrita em Singapura, o período médio de incubação foi de 4 dias com intervalo de 1 a 11 dias (Pung 2020). Tendo em conta o conjunto de dados, o período de incubação é de cerca de 4-6 dias e está alinhado com o de outros coronavírus causadores de SARS ou MERS (Virlogeux 2016).

É importante notar que o tempo entre a exposição e o início da infecciosidade (período latente) pode ser menor. Há pouca dúvida de que a transmissão de SARS-CoV-2 durante o período de incubação tardia é possível (Li 2020). Num estudo longitudinal, a carga viral foi alta, 2-3 dias antes do início dos sintomas, e o pico foi atingido 0,7 dias antes do início dos sintomas. Os autores deste artigo da *Nature Medicine* estimaram que aproximadamente 44% (IC 95% 25-69%) de todas as infecções secundárias são causadas por estes pacientes pré-sintomáticos (He 2020).

Casos assintomáticos

Compreender a frequência de pacientes assintomáticos e o curso temporal da transmissão assintomática será muito importante para avaliar a dinâmica da doença. É importante distinguir os pacientes que permanecerão assintomáticos durante todo o tempo da infecção e aqueles em que a infecção ainda é muito cedo para causar sintomas (pré-sintomáticos).

Embora os médicos precisem de estar cientes de casos assintomáticos, é difícil avaliar a verdadeira percentagem. Provavelmente, os melhores dados vêm de 3.600 pessoas a bordo do navio *Diamond Princess* (Mizumoto 2020), que se tornaram atores involuntários num "experiência bem controlada", em que os passageiros e tripulação participavam num *cohort* ambientalmente homogêneo. Devido a condições higiénicas insuficientes, mais de 700 pessoas foram infetadas enquanto o navio estava em quarentena no porto de Yokohama, no Japão. Após o teste sistemático, 328 (51,7%) dos primeiros 634 casos confirmados foram assintomáticos. Considerando a variação do período de incubação entre 5,5 e 9,5 dias, os autores calcularam a proporção assintomática verdadeira em 17,9% (Mizumoto 2020).

De um total de 565 cidadãos japoneses evacuados de Wuhan, a proporção assintomática foi estimada em 42% (Nishiura 2020). Dos 279 contactos próximos de pacientes com COVID-19 que se tornaram positivos para PCR, 63 (23%) permaneceram assintomáticos durante toda a infecção. Note-se que 29 pacientes apresentaram achados anormais na TC (Wang Y 2020). Num estudo de triagem realizado na Islândia, o número de pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2, mas sem sintomas, foi de 44%, embora alguns deles possam ter sido pré-sintomáticos (Gudbjartsson 2020). Num estudo *cohort* observacional de 199 pacientes infetados num centro de tratamento residencial na Coreia do Sul, a taxa de pacientes assintomáticos foi de 26% (Noh 2020). A gama de pacientes assintomáticos verdadeiros nos estudos publicados até ao momento ainda é ampla e pode depender da população analisada.

Pacientes assintomáticos podem transmitir o vírus (Bai 2020, Rothe 2020). Num estudo do norte de Itália, as cargas virais em zaragoas nasais entre indivíduos assintomáticos e sintomáticos não diferiram significativamente, sugerindo o mesmo potencial de transmissão do vírus (Cereda 2020). Dos 63 pacientes assintomáticos em Chongqing, 9 (14%) transmitiram o vírus a outros (Wang Y 2020). Num surto numa instituição de cuidados continuados, 13/23 residentes que apresentaram resultado positivo eram assintomáticos ou pré-sintomáticos no dia do teste (Kimball 2020). Noutra residência com equipa de enfermagem qualificada, de 48 residentes, 27 (56%) eram assintomáticos no momento do teste positivo. Destes, 24 desenvolveram sintomas subsequentemente, com tempo médio de início de 4 dias (Arons 2020). Há alguma evidência de que a transmissão de RNA e a carga viral são um pouco mais curtos em pacientes assintomáticos (não pré-sintomáticos!) (Noh 2020, Yang 2020).

Logo, estes estudos preliminares indicam que cerca de 20-40% de todos os indivíduos infetados com COVID-19 podem permanecer assintomáticos durante a infeção. Mas pode ser que ainda estejamos completamente errados. Apenas estudos de campo em larga escala sobre soroprevalência serão capazes de esclarecer a proporção exata.

Sintomas

Uma infinidade de sintomas foi descrita nos últimos meses, indicando claramente que a COVID-19 é uma doença complexa, que de forma alguma consiste apenas numa infeção respiratória. Muitos sintomas são inespecíficos de modo que o diagnóstico diferencial engloba uma ampla gama de infeções, doenças respiratórias e outras. No entanto, diferentes clusters podem ser distinguidos na COVID-19. O conjunto de sintomas mais comum abrange o sistema respiratório: tosse, expetoração, falta de ar e febre. Outros grupos incluem sintomas musculoesqueléticos (mialgia, artralgia, cefaleia e fadiga), sintomas entéricos (dor abdominal, vômito e diarreia); e menos comumente, um cluster mucocutâneo.

Febre, tosse, dispneia

Os sintomas ocorrem na maioria dos casos (para doentes assintomáticos, ver abaixo). Nos primeiros estudos na China (Guan 2020, Zhou 2020), a febre era o sintoma mais comum, com uma mediana máxima de 38,3 C; apenas alguns tinham temperatura > 39 C. A ausência de febre parece ser um pouco mais frequente do que na SARS ou MERS; a febre por si só pode não ser suficiente para detectar casos sob vigilância pública. O segundo sintoma mais comum foi tosse, ocorrendo em cerca de dois terços de todos os doentes. Entre os

sobreviventes da COVID-19 grave (Zhou 2020), a duração média da febre foi de 12,0 dias (8-13 dias) e a tosse persistiu por 19 dias (IQR 12-23 dias). Numa metanálise da COVID-19 em artigos publicados até 23 de fevereiro, febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%) foram as manifestações clínicas mais prevalentes (Rodríguez-Morales 2020). Noutra revisão, os percentuais correspondentes foram de 88,5%, 68,6% e 21,9%, respetivamente (Li 2020).

Febre e tosse não distinguem entre casos leves e graves, nem predizem o curso da COVID-19 (Richardson 2020, Petrilli 2020). Em contraste, a dispneia foi identificada como um forte preditor de doença grave em estudos maiores. Num *cohort* de 1.590 pacientes, a dispneia foi associada a um risco quase duas vezes maior de doença crítica (Liang 2020) e mortalidade (Chen 2020). Outros encontraram taxas mais altas de falta de ar e temperatura > 39,0 em doentes mais velhos em comparação com doentes mais jovens (Lian 2020). No estudo de Wuhan em pacientes com a COVID-19 grave, a análise multivariada revelou que uma frequência respiratória de > 24 respirações por minuto na admissão foi maior em não sobreviventes (63% versus 16%).

Nas últimas semanas, enormes dados de *cohorts* de países fora da China foram publicados. No entanto, quase todos os dados se aplicam a pacientes que foram internados em hospitais, indicando viés de seleção para pacientes mais graves e sintomáticos.

- Entre 20.133 pacientes no Reino Unido que foram internados em 208 hospitais de cuidados agudos no Reino Unido entre 6 de fevereiro e 19 de abril de 2020, os sintomas mais comuns foram tosse (69%), febre (72%) e dispneia (71%), mostrando um alto grau de sobreposição (Docherty 2020).
- Entre 5.700 pacientes que foram admitidos em qualquer um dos 12 hospitais de cuidados agudos em Nova Iorque entre 1 de março de 2020 e 4 de abril de 2020, apenas 30,7% tiveram febre > 38 C. Uma frequência respiratória de > 24 respirações por minuto na admissão foi encontrada em 17,3% (Richardson 2020).
- Entre os primeiros 1.000 pacientes que se apresentaram na NewYork-Presbyterian / Columbia University (Argenziano 2019), os sintomas de apresentação mais comuns foram tosse (73%), febre (73%) e dispneia (63%).

Sintomas Musculo-esqueléticos

O conjunto de sintomas musculoesqueléticos inclui mialgia, artralgia, cefaleia e fadiga. Esses são sintomas frequentes, ocorrendo cada um em 15-40% dos pacientes (Argenziano 2019, Docherty 2020, Guan 2020). Embora

subjetivamente muito perturbadores e às vezes mais importantes na percepção do paciente, esses sintomas nada nos dizem sobre a gravidade do quadro clínico. No entanto, são frequentemente esquecidos na prática clínica, e a cefaleia merece atenção especial.

De acordo com uma revisão recente (Bolay 2020), cefaleia é observada em 11-34% dos pacientes com a COVID-19 hospitalizados, ocorrendo em 6-10% como sintoma inicial. As características significativas são cefaleia bilateral moderada a severa com qualidade pulsátil ou prensada na região temporoparietal, na testa ou periorbital. As características mais marcantes são o início súbito a gradual e a resposta insatisfatória aos analgésicos comuns. Os possíveis mecanismos fisiopatológicos incluem a ativação das terminações do nervo trigêmeo periférico pelo SARS-CoV-2 diretamente ou através da vasculopatia e/ou aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes e hipóxia.

Sintomas gastrointestinais

Experiências celulares demonstraram que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são capazes de infectar enterócitos (Lamers 2020). A replicação ativa foi demonstrada em morcegos e em organóides intestinais humanos (Zhou 2020). A calprotectina fecal como um biomarcador fecal confiável que permite a detecção de inflamação intestinal em doenças inflamatórias do intestino e colite infecciosa, foi encontrada em alguns doentes, fornece evidências de que a infecção por SARS-CoV-2 instiga uma resposta inflamatória no intestino (Effenberger 2020). Estes achados explicam por que os sintomas gastrointestinais são observados num subgrupo de pacientes e por que o RNA viral pode ser encontrado em colheitas retais, mesmo depois que o teste nasofaríngeo tornou-se negativo. Em doentes com diarreia, o RNA viral das fezes foi detectado com maior frequência (Cheung 2020).

Nos primeiros estudos chineses, entretanto, os sintomas gastrointestinais raramente eram vistos. Numa meta-análise de 60 estudos iniciais envolvendo 4.243 pacientes, a prevalência combinada de sintomas gastrointestinais foi de 18% (IC de 95%, 12% -25%); a prevalência foi menor em estudos na China do que em outros países. Assim como acontece com os sintomas otorrinolaringológicos, não está claro se esta diferença reflete variação geográfica ou relato diferencial. Entre os primeiros 393 doentes consecutivos que foram admitidos em dois hospitais na cidade de Nova Iorque, diarreia (24%) e náuseas e vômitos (19%) foram relativamente frequentes (Goyal 2020). Entre 18.605 doentes internados em hospitais do Reino Unido, 29% de todos os doentes referiram sintomas entéricos na admissão, principalmente em associação com sintomas respiratórios; no entanto, 4% de todos os pacientes descreveram apenas sintomas entéricos (Docherty 2020).

Sintomas otorrinológicos (incluindo anosmia)

Embora os sintomas do trato respiratório superior, como rinorreia, congestão nasal, espirros e odinofagia sejam relativamente incomuns, ficou claro em poucas semanas que anosmia e hiposmia são sinais importantes de doença (Luers 2020). Curiosamente, estes sintomas otorrinolaringológicos parecem ser muito mais comuns na Europa do que na Ásia. No entanto, ainda não está claro se esta é uma diferença real ou se estas queixas na fase inicial na China não foram registadas de forma adequada. Existem agora dados muito bons da Europa: O maior estudo até ao momento descobriu que 1.754 / 2.013 doentes (87%) relataram anosmia, enquanto 1.136 (56%) relataram ageusia. A maioria dos doentes apresentou perda do olfato após outros sintomas gerais e otorrinolaringológicos (Lechien 2020). A duração média da disfunção olfatória foi de 8,4 dias. As mulheres parecem ser mais afetadas do que os homens. A prevalência de odor e disfunção gustativa autorreferida foi maior que a relatada anteriormente e pode ser caracterizada por diferentes formas clínicas. A anosmia pode não estar relacionada a obstrução ou inflamação nasal. Tendo em atenção, apenas dois terços dos doentes que relataram sintomas olfatórios e que tiveram testes olfatórios objetivos tiveram resultados anormais.

“Gripe mais 'perda de cheiro' significa COVID-19”. Entre 263 pacientes que se apresentaram em março (num único centro em San Diego) com sintomas semelhantes aos da gripe, a perda do olfato foi encontrada em 68% dos doentes COVID-19 (n = 59), em comparação com apenas 16% nos doentes negativos (n = 203). Afeção do olfato e do paladar foram independentemente e fortemente associados à positividade (anosmia: odds ratio 11 ajustado, IC 95%: 5-24). Por outro lado, dor de garganta foi independentemente associada à negatividade (Yan 2020).

Entre um total de 18.401 participantes dos EUA e do Reino Unido que relataram sintomas potenciais em uma aplicação de smartphone e submeteram-se a um teste de SARS-CoV-2, a proporção de participantes que relataram perda do olfato e paladar foi maior naqueles com um resultado de teste positivo (65 vs 22%). Uma combinação de sintomas, incluindo anosmia, fadiga, tosse persistente e perda de apetite, foi apropriada para identificar indivíduos com COVID-19 (Menni 2020).

Em suma, os sintomas otorrinológicos não indicam gravidade, mas são indicadores importantes para a infeção por SARS-CoV-2.

Sintomas cardiovasculares e problemas

Há evidências crescentes de efeitos diretos e indiretos do SARS-CoV-2 no coração, especialmente em doentes com doença cardíaca pré-existente (Bonow 2020). O SARS-CoV-2 tem o potencial de infectar cardiomiócitos, pericitos e fibroblastos pela via ECA2, levando à lesão miocárdica direta, no entanto esta sequência fisiopatológica permanece não comprovada (Hendren 2020). Uma segunda hipótese para explicar a lesão miocárdica relacionada a COVID-19 centra-se no excesso de citocinas e/ou mecanismos mediados por anticorpos. Também foi demonstrado que o receptor ECA2 é amplamente expresso nas células endoteliais e que a infecção direta por SARS-CoV-2 da célula endotelial é possível, levando à inflamação endotelial difusa (Varga 2020). Casos de exame post-mortem indicaram uma forte disfunção vascular induzida pelo vírus (Menter 2020).

Clinicamente, a COVID-19 pode-se manifestar como uma síndrome cardiovascular aguda (denominada “ACovCS”). Numerosos casos de ACovCS foram descritos, não apenas com queixas torácicas típicas, mas também com manifestações cardiovasculares muito diversas. A troponina é um parâmetro importante (ver abaixo). Numa série de casos de 18 doentes com a COVID-19 com supradesnivelamento do segmento ST, houve variabilidade na apresentação, uma alta prevalência de doença não obstrutiva e um mau prognóstico. 6/9 pacientes submetidos à angiografia coronária apresentavam doença obstrutiva. Resumindo, todos os 18 pacientes tinham níveis elevados de D-dímeros (Bangalore 2020).

Em pacientes com síndrome coronária aparentemente típica, a COVID-19 também deve ser considerada no diagnóstico diferencial, mesmo na ausência de febre ou tosse (Fried 2020, Inciardi 2020). Para obter mais informações, consulte o capítulo comorbilidades.

Trombose, embolismo

Anormalidades de coagulação ocorrem com frequência em associação com a COVID-19, o que complica a orientação do quadro clínico. Numerosos estudos relataram um número incrivelmente alto de tromboembolismo venoso (TEV), especialmente naqueles com a COVID-19 grave. A coagulopatia inicial da COVID-19 apresenta-se com elevação proeminente dos D-dímeros e produtos de degradação da fibrina / fibrinogénio, enquanto alterações do tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina e contagem de plaquetas são relativamente incomuns (excelente revisão: Connors 2020). Sugere-se a triagem do teste de coagulação, incluindo a medição dos D-dímeros e dos níveis de fibrinogénio.

Mas quais são os mecanismos? Alguns estudos encontraram embolia pulmonar com ou sem trombose venosa profunda, bem como presença de trombos recentes no plexo venoso prostático, em pacientes sem história de TEV, sugerindo coagulopatia de novo nestes pacientes com a COVID-19. Outros destacaram mudanças consistentes com trombose ocorrendo dentro da circulação arterial pulmonar, na ausência de embolia aparente (boa revisão: Deshpande 2020). Alguns estudos indicaram hipercoagulabilidade grave em vez de coagulopatia consumptiva (Spiezia 2020).

Alguns dos principais estudos estão indicados nesta lista:

- De 240 doentes (109 gravemente enfermos) admitidos em hospitais dos EUA, o TEV foi diagnosticado em 31 pacientes (28%) 8 ± 7 dias após a admissão. Os autores concluem que a profilaxia química de rotina para TEV pode ser inadequada (Maatman 2020).
- Num estudo de centro único de Amsterdão em 198 casos hospitalizados, as incidências cumulativas de TEV em 7 e 21 dias foram de 16% e 42%. Em 74 doentes de UTI, a incidência cumulativa foi de 59% em 21 dias, apesar da profilaxia da trombose. Os autores recomendam a realização de ultrassom de compressão de triagem na UTI a cada 5 dias (Middeldorp 2020).
- De 143 doentes hospitalizados com a COVID-19, 66 pacientes desenvolveram trombose venosa profunda de membros inferiores (46%), entre eles 23 com TVP proximal (Zhang L 2020). Os doentes com TVP eram mais velhos e apresentavam menor índice de oxigenação, maior taxa de lesão cardíaca e pior prognóstico. A análise multivariada constatou que o score CURB-65 de 3-5 (OR 6,1), o score de predição de Pádua ≥ 4 (OR 4,0) e os D-dímeros $> 1,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ (OR 5,8) estão associados à TVP.
- Entre os primeiros 107 doentes com a COVID-19 admitidos na UTI por pneumonia em Lille, França, os autores identificaram 22 (21%) casos de embolia pulmonar (EP). No momento do diagnóstico, 20/22 estavam a receber tratamento antitrombótico profilático (HNF ou LWMH) de acordo com as diretrizes atuais para doentes em estado crítico.
- Em 100 doentes com a COVID-19 grave, uma alta prevalência de 23% foi encontrada para embolia pulmonar (EP) (Grillet 2020). PE foi diagnosticada em média 12 dias a partir do início dos sintomas. Na análise multivariável, a necessidade de ventilação mecânica permaneceu associada à embolia pulmonar aguda.
- Num estudo prospetivo da França, 64/150 (43%) doentes foram diagnosticados com complicações trombóticas clinicamente relevantes.

Os autores defendem metas de anticoagulação mais altas em doentes gravemente doentes (Helms 2020).

- Resultados da autópsia de 12 doentes, mostraram que 7/12 tinham trombose venosa profunda. A embolia pulmonar foi a causa direta de morte em quatro casos (Wichmann 2020).
- O exame cuidadoso dos pulmões de pacientes com a COVID-19 falecidos e com pulmões de 7 pacientes que morreram de SDRA secundária à influenza A mostraram características vasculares distintas. Os pulmões da COVID-19 exibiram lesão endotelial grave associada à presença de vírus intracelular e destruição das membranas celulares. A análise histológica dos vasos pulmonares mostrou trombose generalizada com microangiopatia. Os microtrombos capilares alveolares e a quantidade de crescimento dos vasos foram 9 e quase 3 vezes mais prevalentes do que na gripe, respetivamente (Ackermann 2020)
- Cinco casos de AVC de grandes vasos ocorrendo em pacientes mais jovens (idade 33-49, 2 sem quaisquer fatores de risco) (Oxley 2020).
- Cinco casos com profunda instabilidade hemodinâmica devido ao desenvolvimento de *cor pulmonale* agudo, entre eles 4 com menos de 65 anos (Creel-Bulos 2020).

Há um debate controverso sobre uma possível correlação entre o uso de ibuprofeno e o aumento do risco de desenvolvimento de TEV. De acordo com uma revisão recente (Arjomandi 2020), a relação de causalidade entre os efeitos do ibuprofeno e do TEV permanece especulativa. O papel do ibuprofeno ao nível vascular permanece obscuro, bem como se o ibuprofeno é capaz de interagir mecanicamente com o SARS-CoV-2. No entanto, os autores recomendam considerações cuidadosas sobre como evitar altas doses de ibuprofeno em indivíduos com risco particular de eventos tromboembólicos.

Sintomas neurológicos

A propensão neuroinvasiva foi demonstrada como uma característica comum dos coronavírus humanos. A neuroinvasão viral pode ser alcançada por várias vias, incluindo transferência trans-sináptica entre neurónios infetados, entrada pelo nervo olfativo, infeção do endotélio vascular ou migração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (revisão: Zubair 2020). Com relação ao SARS - CoV - 2, as ocorrências precoces, como sintomas olfativos (ver acima), devem ser avaliadas posteriormente quanto ao envolvimento do SNC. Possíveis complicações neurológicas tardias em pacientes curados com a COVID-19 (Baig 2020). Uma série de casos observacionais retrospectivos encontrou 78/214 doentes

(36%) com manifestações neurológicas, variando de sintomas bastante específicos (perda do olfato ou paladar, miopatia e acidente vascular cerebral) a sintomas mais inespecíficos (dor de cabeça, obnulação, tontura ou convulsão). Resta saber se estes sintomas mais inespecíficos são manifestações da própria doença (Mao 2020).

Existem várias séries observacionais de características neurológicas específicas, como a síndrome de Guillain-Barré (Toscano 2020) ou a síndrome de Miller Fisher e polineurite cranial (Gutierrez-Ortiz 2020).

Especialmente em doentes com a COVID-19 grave, os sintomas neurológicos são comuns. Numa série observacional de 58 pacientes, a SDRA devido à infecção por SARS-CoV-2 foi associada a encefalopatia, agitação e confusão proeminentes e sinais do trato corticoespinhal. Pacientes com a COVID-19 podem apresentar delírio, confusão, agitação e alteração da consciência, bem como sintomas de depressão, ansiedade e insónia (revisão: Rogers 2020). Ainda não está claro quais destas características são decorrentes de encefalopatia relacionada à doença crítica, citocinas ou efeito ou retirada da medicação, e quais características são específicas da infecção por SARS-CoV-2 (Helms 2020).

Sintomas dermatológicos

Numerosos estudos relataram manifestações cutâneas observadas no contexto da COVID-19. O fenómeno mais proeminente, os chamados “dedos do pé COVID”, são lesões semelhantes a frieiras que ocorrem principalmente nas áreas acraais. Essas lesões podem ser dolorosas (às vezes coceira, às vezes assintomáticas) e podem representar o único sintoma ou manifestações tardias da infecção por SARS-CoV-2. De notar, na maioria dos doentes com “dedos do pé COVID”, a doença é apenas leve a moderada. Especula-se que as lesões sejam causadas por inflamação nas paredes dos vasos sanguíneos ou por pequenos microcoágulos no sangue. No entanto, ainda não se sabe se os “dedos dos pés COVID” representam um distúrbio de coagulação ou uma reação de hipersensibilidade. Além disso, em muitos pacientes, a PCR da SARS-CoV-2 foi negativa (ou não foi realizada) e os testes de serologia (para provar a relação) ainda estão pendentes. Estudos principais:

- Dois padrões diferentes de lesões acro-isquémicas agudas podem se sobrepor (Fernandez-Nieto 2020). O padrão *chilblain* estava presente em 95 pacientes (72,0%). É caracterizada por máculas, placas e nódulos de cor vermelha a violeta, geralmente nas faces distais dos dedos dos pés e das mãos. O padrão eritema multiforme estava presente em 37 pacientes (28,0%).

- Cinco lesões cutâneas clínicas são descritas (Galvan 2020): áreas acrais de eritema com vesículas ou pústulas (pseudo-chilblain) (19%), outras erupções vesiculares (9%), lesões urticariformes (19%), erupções maculopapulares (47 %) e livedo ou necrose (6%). As erupções vesiculares aparecem no início do curso da doença (15% antes de outros sintomas). O padrão pseudo-frio frequentemente aparece tardiamente na evolução da doença COVID-19 (59% após outros sintomas).
- Numa série de casos em 22 pacientes adultos com lesões semelhantes à varicela (Marzano 2020), as características típicas foram envolvimento constante do tronco, geralmente distribuição dispersa e prurido leve / ausente, o último estando em linha com a maioria dos exantemas virais, mas não como a varicela verdadeira. As lesões geralmente apareceram 3 dias após os sintomas sistêmicos e desapareceram no dia 8.
- Três casos de úlceras associadas a COVID-19 na cavidade oral, com dor, gengivite descamativa e bolhas (Martin Carreras-Presas 2020).

Outros relatos de casos incluem erupção papuloescamosa digital (Sanchez 2020), erupção cutânea petequial (Diaz-Guimaraens 2020, Quintana-Castanedo 2020). No entanto, deve-se ter em mente que nem todas as erupções cutâneas ou manifestações cutâneas observadas em pacientes com a COVID-19 podem ser atribuídas ao vírus. Co-infecções ou complicações médicas devem ser consideradas. Exames mucocutâneos abrangentes, análise de outras características clínicas sistêmicas ou características do hospedeiro e correlação histopatológica serão vitais para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do que estamos a ver na pele (Revisão: Madigan 2020).

Rins e fígado

O SARS-CoV-2 tem um organotropismo além do trato respiratório, incluindo os rins e o fígado. Os investigadores quantificaram a carga viral do SARS-CoV-2 em compartimentos renais precisamente definidos obtidos com o uso de microdisseção de tecido de 6 pacientes submetidos à autópsia (Puelles 2020). Três desses 6 pacientes tinham carga viral detetável de SARS-CoV-2 em todos os compartimentos renais examinados, com tropismo preferencial às células glomerulares. O tropismo renal é uma explicação potencial dos novos sinais clínicos comumente relatados de lesão renal em doentes com a COVID-19, mesmo em doentes com infecção por SARS-CoV-2 que não estão gravemente doentes (Zhou 2020). Dados recentes indicam que o envolvimento renal é mais frequente do que o descrito nos estudos iniciais. Dos primeiros 1.000 pacientes que se apresentaram na NewYork-Presbyterian-Columbia University, 236 foram admitidos ou transferidos para unidades de cuidados intensivos (Argenziano

2019). Destes, 78,0% (184/236) desenvolveram lesão renal aguda e 35,2% (83/236) necessitaram de diálise. Concomitantemente, 13,8% de todos os pacientes e 35,2% dos pacientes em unidades de terapia intensiva necessitaram de diálise hospitalar, levando à escassez de equipamentos necessários para diálise e terapia de substituição renal contínua.

Um dos maiores estudos, avaliando lesão hepática em 2.273 pacientes positivos para o SARS-CoV-2, descobriu que 45% tinham lesão hepática leve, 21% moderada e 6,4% grave. Na análise multivariável, a lesão hepática aguda grave foi significativamente associada a marcadores inflamatórios elevados, incluindo ferritina e IL-6. O pico de ALT foi significativamente associado a morte ou alta para hospício (OR 1,14, $p = 0,044$), controlando por idade, índice de massa corporal, diabetes, hipertensão, intubação e terapia de substituição renal (Phipps 2020).

Manifestações oculares e atípicas

As manifestações oculares também são comuns. Numa série de casos da China, 12/38 pacientes (32%, mais comum em casos graves) apresentaram manifestações oculares consistentes com conjuntivite, incluindo hiperemia conjuntival, quimose, epífora ou aumento de secreções. Dois doentes tiveram resultados de PCR positivos de esfregaços conjuntivais (Wu 2020). A retina também pode ser afetada, como foi demonstrado pela tomografia de coerência óptica (OCT), uma técnica de imagem não invasiva que é útil para demonstrar alterações retiniais subclínicas. Doze pacientes adultos apresentaram lesões hiper-reflexivas ao nível da célula ganglionar e camadas plexiformes internas mais proeminentemente no feixe papilomacular em ambos os olhos (Marinho 2020).

Outras apresentações clínicas novas e às vezes intrigantes surgiram (e surgirão) na atual pandemia. Existem relatos de casos de sintomas não específicos, especialmente na população idosa, sublinhando a necessidade de testes extensivos na atual pandemia (Níquel 2020).

Achados laboratoriais

Os achados laboratoriais mais evidentes no primeiro grande estudo de *cohort* da China (Guan 2020) são mostrados na Tabela 1. Na admissão, linfocitopenia estava presente em 83,2% dos doentes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%. Na maioria dos doentes, a proteína C reativa estava elevada a níveis moderados; menos comuns foram os níveis elevados de alanina aminotransferase e D-dímeros. A maioria dos doentes apresentam procalcitonina normal na admissão.

Tabela 2. Percentagem de sintomas no primeiro grande *cohort* da China (Guan 2020). A severidade da doença foi classificada de acordo com as guidelines da American Thoracic Society (Metlay 2019)

Sintomas clínicos	Todos	Doença Severa	Não-Severe
Febre,%	88.7	91.9	88.1
Tosse,%	67.8	70.5	67.3
Fadiga,%	38.1	39.9	37.8
Expetoração,%	33.7	35.3	33.4
Dispneia,%	18.7	37.6	15.1
Mialgia ou Artralgia,%	14.9	17.3	14.5
Odinofagia,%	13.9	13.3	14.0
Cefaleia,%	13.6	15.0	13.4
Calafrios,%	11.5	15.0	10.8
Nausea ou vômito,%	5.0	6.9	4.6
Congestão nasal,%	4.8	3.5	5.1
Diarreia,%	3.8	5.8	3.5
Achados radiológicos			
Anormalidades no raio-X,%	59.1	76.7	54.2
Anormalidade na TC,%	86.2	94.6	84.4
Achados laboratoriais			
VGM <4,000 per mm ³ ,%	33.7	61.1	28.1
Linfócitos <1,500 per mm ³ ,%	83.2	96.1	80.4
Plaquetas <150,000 per mm ³ ,%	36.2	57.7	31.6
Proteína C reativa ≥10 mg/L,%	60.7	81.5	56.4
Lactato desidrogenase ≥250 U/L,%	41.0	58.1	37.1
AST >40 U/L,%	22.2	39.4	18.2
D-dímeros ≥0.5 mg/L,%	46.6	59.6	43.2

Inflamação

Parâmetros que indicam inflamação, como PCR e procalcitonina elevadas, são achados muito frequentes. Eles foram propostos como importantes fatores de risco para a gravidade da doença e mortalidade (Chen 2020). Por exemplo, numa análise multivariada de um *cohort* retrospectivo de 1.590 indivíduos hospitalizados com a COVID-19 em toda a China, uma procalcitonina > 0,5 ng / ml na admissão teve um HR de mortalidade de 8,7 (IC 95%: 3,4-22,3). Em 359 pacientes, a PCR teve um desempenho melhor do que outros parâmetros (idade, contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas) na previsão de resultados adversos. Além disso, o nível sérico de PCR na admissão foi identificado como um discriminador moderado da gravidade da doença (Lu 2020). De 5.279 casos confirmados num grande centro médico em Nova Iorque, 52% deles internados

no hospital, um PCR > 200 foi mais fortemente associado (odds ratio 5.1) com doença crítica do que idade ou comorbilidades (Petrilli 2019).

Num estudo observacional retrospectivo de 69 pacientes com a COVID-19 grave, a diminuição dos níveis de interleucina-6 (IL-6) estava intimamente relacionada à eficácia do tratamento, enquanto o aumento de IL-6 indicava exacerbação da doença. Os autores concluíram que a mudança dinâmica dos níveis de IL-6 pode ser usada como um marcador no monitoração da doença em pacientes com a COVID-19 grave (Liu 2020). Níveis elevados de IL-6 e IL-8 durante o tratamento foram observados em pacientes com doença grave ou crítica e correlacionados com a diminuição da contagem de linfócitos noutro estudo com 326 doentes da China (Zhang 2020). Os determinantes da gravidade da doença pareciam originar-se principalmente de fatores do hospedeiro, como idade, linfocitopenia e sua tempestade de citocinas associada.

Hematológico: Linfócitos, plaquetas

Linfocitopenia e depleção de células T transitória, mas grave, é uma característica bem conhecida da SARS (He 2005). Na COVID-19, a linfopenia também está entre as características hematológicas mais proeminentes. A linfopenia pode ser preditiva de progressão (Ji 2020) e doentes com a COVID-19 grave apresentam linfocitopenia inferior a 1500 / μ l em quase 100% (Guan 2020). Não é apenas a contagem total de linfócitos. Há evidências crescentes de uma depleção transitória de células T. Especialmente as contagens reduzidas de células T CD4 + e CD8 + na admissão foram preditivas de progressão da doença num estudo maior (Zhang 2020). Noutro grande estudo em doentes com a COVID-19, as células T CD3 +, CD4 + e CD8 +, mas também as células NK, foram significativamente reduzidas em pacientes com a COVID-19 e relacionadas à gravidade da doença. De acordo com os autores, as contagens de células T CD8 + e T CD4 + podem ser usadas como marcadores diagnósticos da COVID-19 e preditores da gravidade da doença (Jiang 2020).

Outro achado hematológico comum é a baixa contagem de plaquetas que pode ter diferentes causas (Revisão: Xu 2020). Foram relatados casos de manifestação hemorrágica e trombocitopenia grave respondendo a imunoglobulinas de forma bastante rápida com uma resposta sustentada por semanas (Ahmed 2020).

Cardíaco: Troponinas

Dado o envolvimento cardíaco, especialmente em casos graves (ver acima), não é surpreendente que os parâmetros cardíacos estejam frequentemente elevados. Uma meta-análise de 341 pacientes descobriu que os níveis de troponina I cardíaca estão significativamente aumentados apenas em doentes com COVID-19

grave (Lippi 2020). Em 179 doentes com a COVID-19, a troponina cardíaca $\geq 0,05$ ng / mL foi preditiva de mortalidade (Du 2020). Num grande estudo *cohort* de Nova Iorque, a troponina foi fortemente associada à doença crítica (Petrilli 2019). No entanto, resta saber se os níveis de troponina podem ser usados como um fator prognóstico. Uma revisão abrangente sobre a interpretação dos níveis elevados de troponina em COVID-19 foi publicada recentemente (Chapman 2020).

Coagulação: D-Dímeros, aPTT

Vários estudos avaliaram o parâmetro D-dímeros da coagulação na progressão da COVID-19. Entre 279 pacientes nos quais os D-dímeros foi medido por dez dias consecutivos após a admissão, as mudanças dinâmicas se correlacionaram positivamente com o prognóstico (Li 2020). No estudo de Wuhan, todos os pacientes que sobreviveram tinham D-dímeros baixo durante a hospitalização, enquanto os níveis em não sobreviventes tenderam a aumentar acentuadamente no dia 10. Numa análise multivariada, D-dímeros de > 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ permaneceu o único achado de laboratório que foi significativamente associada com óbito hospitalar, com desvio padrão de 18,4 (2,6-129, $p = 0,003$). No entanto, os D-dímeros têm uma associação relatada com mortalidade em pacientes com sépsis e muitos pacientes morreram de sépsis (Zhou 2020).

Numa proporção considerável de doentes, um aPTT prolongado pode ser encontrado. De 216 pacientes com o SARS-CoV-2, esse foi o caso em 44 (20%). Destes, 31/34 (91%) tiveram testes de anticoagulação lúpico positivos. Como isso não está associado a uma tendência a hemorragia, recomenda-se que o aPTT prolongado não seja uma barreira para o uso de terapias de anticoagulação na prevenção e no tratamento da trombose venosa (Bowles 2020). Outra série de casos de 22 pacientes com insuficiência respiratória aguda apresenta uma hipercoagulabilidade grave ao invés de coagulopatia consumptiva. A formação e polimerização de fibrina podem predispor à trombose e a correlacionar-se com um pior resultado (Spiezia 2020).

Achados laboratoriais como fator de risco

Não é muito surpreendente que os doentes com doença grave apresentassem anormalidades laboratoriais mais proeminentes do que aqueles com doença não grave. Ainda não está claro como um único parâmetro pode ter valor clínico, visto que quase todos os estudos foram retrospectivos e não controlados. Além disso, o número de doentes era baixo em muitos estudos. No entanto, existem alguns padrões que podem ser úteis na prática clínica. Os fatores de risco do laboratório são:

- PCR elevada, procalcitonina, interleucina-6 e ferritina
- Linfocitopenia, depleção de células T CD4 e células T CD8, leucocitose
- D-Dímeros e troponina elevados
- LDH elevado

Classificação clínica

Não existe uma classificação clínica amplamente aceita ou válida para a COVID-19. O maior estudo clínico distinguiu casos graves e não graves (Guan 2020), de acordo com as Diretrizes de Diagnóstico e Tratamento para Adultos com Pneumonia Adquirida na Comunidade, publicado pela Sociedade Torácica Americana e Sociedade de Doenças Infeciosas da América (Metlay 2019). Nestas definições validadas, os casos graves incluem um critério principal ou três ou mais critérios *minor*. Os critérios *minor* são frequência respiratória >30 ciclos/min, razão PaO₂/FIO₂ <250, infiltrados multilobares, confusão/desorientação, urémia, leucopenia, baixa contagem de plaquetas, hipotermia, hipotensão que requer ressuscitação agressiva de fluidos. Os principais critérios incluem choque séptico com necessidade de vasopressores ou insuficiência respiratória que exijam ventilação mecânica.

Alguns autores (Wang 2020) usaram a seguinte classificação, incluindo quatro categorias:

1. Casos leves: os sintomas clínicos leves sem manifestação de pneumonia por meio de resultados imagiológicos
2. Casos comuns: febre e outros sintomas respiratórios com manifestação de pneumonia por meio de resultados imagiológicos
3. Casos graves: atendendo a um dos seguintes itens: dificuldade respiratória, hipoxia (SpO₂ ≤ 93%), valores anormais de gasimetria (PaO₂ <60mmHg, PaCO₂ > 50mmHg)
4. Casos críticos: atender a qualquer um dos seguintes itens: Insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica, choque, acompanhada de outra insuficiência orgânica que precise de monitorização e tratamento na UCI.

No relatório do CDC chinês, a estimativa da gravidade da doença usou quase as mesmas categorias (Wu 2020), embora os números 1 e 2 tenham sido combinados. Segundo o relatório, houve 81% de casos leves e moderados, 14% de casos graves e 5% de casos críticos. Existem relatórios preliminares do Instituto Nacional de Saúde de Itália que relatam que cerca de 24,9% de casos graves e 5,0% de casos críticos (Livingston 2020). No entanto, acredita-se que esses números superestimem fortemente os dados da doença visto que o número

de casos diagnosticados em Itália é muito baixo. Entre 7.483 profissionais de saúde dos EUA com COVID-19, 184 (2,1-4,9%) tiveram que ser admitidos em UCIs. A taxa foi marcadamente mais alta nos profissionais de saúde com 65 anos ou mais, atingindo 6,9-16,0% (CDC 2020).

Prognóstica

Estamos a enfrentar um número cada vez maior de casos graves e fatais na atual pandemia. As duas perguntas clínicas mais difíceis, porém, mais frequentes, são: 1. Quantos doentes resultam em ciclos graves ou até fatais de COVID-19? 2. Qual é a verdadeira proporção de infecções assintomáticas? Aprenderemos mais sobre isto em breve através de estudos de testes serológicos. No entanto, será importante que os estudos sejam cuidadosamente planejados e realizados, principalmente para evitar viés e confusões.

Taxas de fatalidade de casos

As taxas de fatalidade dos casos (CFR) ou taxas de fatalidade de infecções (IFR) são difíceis de avaliar numa pandemia dinâmica. A CFR pode ser enviesada para cima por subnotificação de casos e para baixo por acompanhamento insuficiente ou resultado desconhecido. Uma tendência de queda também pode indicar melhorias na vigilância epidemiológica. A fatalidade da COVID-19, provavelmente, está superestimada e, em particular, as estimativas iniciais são suscetíveis a incertezas sobre infecções assintomáticas ou subclínicas e vários enviesamentos, incluindo viés na detecção, seleção ou notificação (Niforatos 2020).

Dividir o número de mortes pelo número total de casos confirmados não é apropriado. Por exemplo, a 30 de maio, o CFR entre os 30 países mais afetados (em termos de números absolutos) variou de 0,07 (Singapura) a 16,7 (Bélgica). Nos 10 países mais afetados, o intervalo foi de 1,15 (Rússia) a 15,3 (França).

O quadro é muito mais complexo e os simples cálculos certamente não refletem a verdadeira mortalidade em cada país sem ter em consideração três outras questões:

1. As políticas de teste (e capacidades) num país. Se poucas pessoas são testadas (todas as pessoas, só sintomáticos, só com sintomas severos), menor será a taxa de mortalidade. Na Alemanha, os sistemas de detecção e altas capacidades laboratoriais foram estabelecidas rapidamente ([Stafford 2020](#)).
2. A idade da população aquando da infeção. O Japão e Itália têm maiores percentagens de população envelhecida que outros países. Por exemplo, na Itália, percentagens superiores de pessoas idosas ficaram infetadas

nas primeiras semanas, quando comparado com a Alemanha (onde muitas pessoas contraíram SARS-CoV durante férias de ski e sessões de carnaval). E mais importante: só sítios de alto risco (como lares de idosos) são afetados, os casos de morte vão aumentar significativamente. Por exemplo, um surto em Washington levou a 34 mortes de 101 residentes em instalações de cuidados continuados (McMichael 2020) – este é o exato número de casos de morte que a Austrália reportou no país inteiro até 4 de abril, com um número total de casos confirmados de COVID-19 de 5.635.

3. O estado na epidemia. Alguns países tiveram o seu crescimento mais cedo, outros estão ainda dias ou semanas atrás. A taxa de mortalidade só reflete a taxa de infeção de 2-3 semanas à priori.

Num grande estudo retrospectivo de Wuhan, o tempo de instalação da doença até à morte foi de 18.5 dias (IQR 15-22 dias).

O relatório resumido do CDC chinês encontrou uma taxa de mortalidade de 2,3%, representando 1.023 entre 44.672 casos confirmados (Wu 2020). A mortalidade aumentou acentuadamente nos idosos. Nos casos com idade entre 70 e 79 anos, a CFR foi de 8,0% e nos casos com 80 anos ou mais, 14,8%. A CFR também foi elevada entre aqueles com doenças cardiovasculares (10,5%), doenças respiratórias crónicas (6,3%), hipertensão (6,0%) e neoplasias (5,6%). Entre 1.716 trabalhadores de saúde, 14,8% de casos confirmados foram classificados como graves ou críticos e foram observados 5 óbitos. Num estudo atualizado, 23 / 3.387 profissionais de saúde morreram na China, o que corresponde a uma mortalidade de 0,68%. A idade média foi de 55 anos (faixa de 29 a 72) e 11 dos 23 profissionais de saúde falecidos foram reativados após a reforma (Zhang 2020). Estudos atuais nos EUA encontraram taxas semelhantes, as estimativas de mortalidade foram de 0,3-0,6% (CDC 2020). Dos 27 profissionais de saúde que morreram de COVID-19 até meados de abril, 18 tinham mais de 54 anos de idade. As baixas taxas gerais de mortalidade provavelmente devem-se ao facto de os profissionais de saúde serem mais jovens e saudáveis, mas também por terem sido testados mais cedo e com mais frequência. No entanto, estas taxas podem refletir melhor os CFRs verdadeiros.

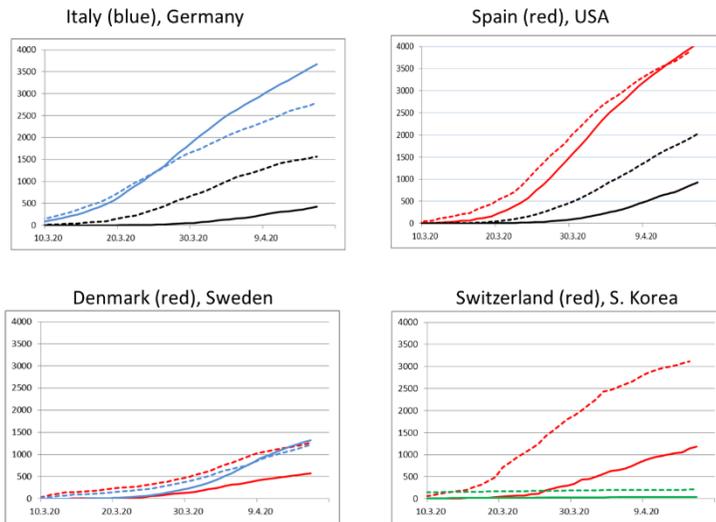


Figura 1. Pessoas que testaram positivo (entre 1 milhão de habitantes, tracejado) e mortes (entre 10 milhões de habitantes). "Mortalidade" atinge 10% no ponto onde as curvas se cruzam. Isso já aconteceu em países como Reino Unido, Itália ou Suécia, mas é improvável para outros como Alemanha, Suíça ou EUA.

CFR entre profissionais de saúde e populações bem definidas

Nas populações bem definidas nas quais a subnotificação é improvável ou pode ser amplamente determinada, as taxas de mortalidade podem refletir melhor o "verdadeiro" CFR da COVID-19. Isto aplica-se a profissionais de saúde (HCW), mas também a populações de surtos "bem definidos" (limitados). As baixas taxas de mortalidade nestas populações são notáveis.

Num grande estudo com 3.387 HCW da China infetados com o SARS-CoV-2, apenas 23 morreram, correspondendo a uma mortalidade de 0,68%. A mediana da idade foi de 55 anos (variação de 29 a 72) e 11 dos 23 HCW falecidos foram reativados da reforma (Zhan 2020). Estudos atuais nos EUA encontraram taxas semelhantes, as estimativas de mortalidade foram de 0,3-0,6% (CDC 2020). Dos 27 profissionais de saúde que morreram da COVID-19 até meados de abril, 18 tinham mais de 54 anos de idade. As baixas taxas gerais de mortalidade provavelmente deviam-se ao facto de que os profissionais de saúde eram mais jovens e mais saudáveis, mas também por terem sido testados mais cedo e com maior frequência.

Também aprenderemos mais com os surtos limitados que afetam populações homogêneas, como navios de cruzeiro e porta-aviões. Surtos nestes microcosmos flutuantes são experiências infelizes, mas informativas, pois dizem-nos muito sobre a transmissão e o curso natural da doença em populações bem definidas.

Dois grandes “estudos de campo involuntários” estão a ocorrer atualmente: cerca de 1.140 marinheiros foram infetados no porta-aviões americano Theodore Roosevelt (um soldado morreu, nove foram hospitalizados) e mais de 1.080 pacientes com a COVID-19 no porta-aviões francês Charles de Gaulle. Estas populações são provavelmente jovens, saudáveis e correspondem mais à população em geral. Seguirão investigações detalhadas.

Os dados mais válidos parecem vir do *Diamond Princess*. A 31 de maio, o número total de infetados chegou a 712, e 13 pacientes morreram da doença, levando a um CFR de 1,8%. No entanto, esta taxa poderá aumentar, pois pelo menos 4 doentes estavam em estado grave (Moriarty 2020). É importante notar que cerca de 75% dos pacientes do *Diamond Princess* tinham 60 anos ou mais, muitos deles na casa dos 80 anos. Projetando a taxa de mortalidade de casos *Diamond Princess* na estrutura etária da população em geral, é óbvio que a taxa de mortalidade pode ser muito menor noutras populações mais amplas. A mortalidade estaria em uma faixa de 0,2-0,4%.

Idade avançada

Desde o início da epidemia, a idade avançada foi identificada como um importante fator de risco para a gravidade da doença (Huang 2020, Guan 2020). Em Wuhan, havia uma dependência clara e considerável da idade nas infeções sintomáticas (susceptibilidade) e riscos de desfecho (fatalidade), por multiplicação em cada caso (Wu 2020). O relatório resumido do CDC chinês encontrou uma taxa de mortalidade de 2,3%, representando 1.023 entre 44.672 dos casos confirmados (Wu 2020). A mortalidade aumentou acentuadamente nas pessoas mais velhas. Nos casos de 70 a 79 anos, o CFR foi de 8,0% e os casos com 80 anos mais velhos tiveram um CFR de 14,8%.

Nas últimas semanas, isto foi visto e confirmado por quase todos os estudos publicados em todo o mundo. Em quase todos os países, as faixas etárias de 80 anos ou mais contribuem para mais de 90% de todos os casos de morte.

- Num grande registo que analisou a epidemia no Reino Unido em 20.133 pacientes, a idade média dos 5.165 pacientes (26%) que morreram no hospital devido à COVID-19 foi de 80 anos (Docherty 2020).
- Entre 1.591 pacientes admitidos na UCI em Lombardia, Itália, os pacientes mais velhos (> 63 anos) tiveram mortalidade marcadamente maior do que os pacientes mais jovens (36% vs 15%). De 362 pacientes com mais de 70 anos de idade, a mortalidade foi de 41% (Grasselli 2020).

- De acordo com o Instituto Nacional de Saúde Italiano, uma análise dos primeiros 2.003 casos de morte, a idade média foi de 80,5 anos. Apenas 17 (0,8%) tinham 49 anos ou menos e 88% tinham mais de 70 anos (Livingston 2020).
- A análise detalhada da mortalidade por todas as causas em desportos quentes italianos mostrou que o desvio das mortes por todas as causas em comparação com anos anteriores durante os picos epidémicos foi em grande parte impulsionado pelo aumento das mortes entre as pessoas mais velhas, especialmente em homens (Piccininni 2020, Michelozzi 2020) .
- Em 5.700 doentes internados em hospitais de Nova Iorque, houve um aumento dramático da mortalidade entre os grupos de idade mais avançada, atingindo 61% (122/199) em homens e 48% (115/242) em mulheres com mais de 80 anos de idade (Richardson 2020)
- Num surto relatado em King County, Washington, um total de 167 casos confirmados foram observados em 101 residentes (idade mediana de 83 anos) de uma instituição de cuidados continuados, com 50 profissionais de saúde (HCW, idade média de 43 anos) e 16 visitantes. A taxa de letalidade para residentes foi de 33,7% (34/101) e 0% entre os profissionais de saúde (McMichael 2020).

Não há dúvida de que a idade avançada é, de longe, o fator de risco mais importante para a mortalidade. Os países que não protegem a sua população idosa por diferentes razões (como Itália, Bélgica ou Suécia) estão a enfrentar a maior CFR, enquanto aqueles sem muitos doentes idosos infetados por SARS-CoV-2 (como a República da Coreia, Singapura, Austrália) têm taxas significativamente mais baixas.

Outros fatores de risco para doença severa

Além da idade avançada, muitos fatores de risco para doenças graves e mortalidade foram avaliados na atual pandemia. Os primeiros estudos na China encontraram comorbilidades como a hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes associadas a doença grave e morte (Guan 2020). Entre os 1.590 doentes hospitalizados da China continental, após o ajuste para idade e tabagismo, DPOC (razão de risco, 2,7), diabetes (1,6), hipertensão (1,6) e malignidade (3,5) foram fatores de risco para atingir os desfechos clínicos (Guan 2020). Dezenas de outros estudos também abordaram fatores de risco (Shi 2020, Zhou 2020). As pontuações de risco que foram propostas principalmente por investigadores chineses são tão numerosas que não podem ser discutidas aqui. Foram derivados

principalmente de dados não controlados e a sua relevância clínica permanece limitada.

Durante as últimas semanas, vários estudos realizados fora da China descobriram que a obesidade é um importante fator de risco (Goyal 2020, Petrilli 2019). Entre os primeiros 393 doentes consecutivos que foram admitidos em dois hospitais na cidade de Nova Iorque, os doentes obesos eram mais propensos a necessitar de ventilação mecânica. A obesidade também foi um fator de risco importante na França (Caussy 2020) ou na Singapura, especialmente em doentes mais jovens (Ong 2020). O tabagismo como fator de risco está em discussão, assim como a DPOC, doenças renais e outras (ver capítulo sobre comorbidades). Entre os 1.150 adultos que foram admitidos em dois hospitais de Nova Iorque com a COVID-19 em março, idade avançada, doença cardíaca crónica (HR ajustado 1,76) e doença pulmonar crónica (2,94) foram independentemente associados com mortalidade intra-hospitalar (Cummings 2020).

Os maiores dados de registo até agora de diferentes partes do mundo são mostrados na Tabela 3. Um achado surpreendente destes estudos é a mortalidade mais baixa em pacientes do sexo feminino, percorrendo quase todos os dados disponíveis. Há alguma evidência de que há diferenças específicas por sexo nas características clínicas e prognóstico e que a presença de comorbidades tem menos impacto em mulheres (Meng 2020). Especula-se que a maior vulnerabilidade em homens deve-se à presença de inflamação sistémica subclínica, sistema imunológico, regulação negativa da ECA2 e o envelhecimento biológico acelerado (Bonafè 2020).

O principal problema de todos os estudos publicados até ao momento é que os dados não controlados estão sujeitos a confusão e não provam causalidade. Ainda mais importante: quanto maiores os números, mais imprecisa é a definição de uma determinada comorbidade. O que é uma “doença cardíaca crónica”? Uma hipertensão leve e bem controlada ou uma cardiomiopatia grave? A manifestação clínica e a relevância de uma determinada comorbidade podem ser muito heterogéneas (ver também o capítulo sobre comorbidades).

Há evidências crescentes de que fatores sociodemográficos desempenham um papel. Muitos estudos não se ajustaram a esses fatores. Por exemplo, num grande *cohort* de 3.481 pacientes na Louisiana, seguro público (Medicare ou Medicaid), residência numa área de baixa rentabilidade e obesidade foram associados a maiores oportunidades de internamento hospitalar (Price-Haywood 2020). Uma investigação cuidadosa da epidemia de Nova Iorque revelou que o Bronx, que tem a maior proporção de minorias raciais / étnicas, a maioria das pessoas que vivem na pobreza e os níveis mais baixos de realização educacional, teve taxas mais altas (quase duas vezes) de hospitalização e morte relacionada a COVID-19

do que outros 4 bairros de Nova Iorque: Brooklyn, Manhattan, Queens e Staten Island (Wadhera 2020).

Assim sendo, grandes estudos de registo encontraram razões de risco de mortalidade ligeiramente elevadas para múltiplas comorbilidades (Tabela 3). Parece, entretanto, que a maioria dos pacientes com doenças preexistentes é capaz de controlar e erradicar o vírus. As comorbilidades desempenham um papel importante naqueles que não remitem e que não conseguem limitar a doença a uma infecção do trato respiratório superior e que desenvolvem pneumonia. Diante da devastação que a COVID-19 pode infligir não apenas aos pulmões, mas a muitos órgãos, incluindo vasos sanguíneos, coração e rins (boa revisão: Wadman 2020), parece plausível que uma diminuição da capacidade cardiovascular e pulmonar melhore o desfecho clínico nesses pacientes .

No entanto, no momento, podemos apenas especular sobre o papel preciso das comorbilidades e os seus mecanismos para contribuir para a gravidade da doença.

Existe uma maior suscetibilidade? Num grande estudo de base populacional da Itália, os pacientes com a COVID-19 tiveram uma prevalência de linha de base mais alta de condições e doenças cardiovasculares (hipertensão, doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca e doença renal crónica). A incidência também aumentou em pacientes com hospitalizações anteriores por doenças cardiovasculares ou não cardiovasculares (Mancia 2020). Um grande estudo do Reino Unido encontrou algumas evidências de fatores sociodemográficos potenciais associados a um teste positivo, incluindo privação, densidade populacional, etnia e doença renal crónica (Lusignan 2020).

No entanto, mesmo esses estudos bem realizados não podem descartar completamente o viés de suspeita diagnóstica (provavelmente forte). Pacientes com comorbilidades podem ser mais propensos a apresentar-se para avaliação e serem selecionados para o teste do SARS-CoV-2 de acordo com as diretrizes. Dado o elevado número de surtos nosocomiais, eles também podem apresentar maior risco de infecção, justamente pelas maiores taxas de hospitalização.

Table 3. Idade e comorbilidades no grande estudo registado (Docherty 2020), apresentando análise multivariada e Hazard Ratios.

Hazard Ratio (95% CI)	UK, n = 15,194 Morte
Idade 50-59 vs < 50	2.63 (2.06-3.35)
Idade 60-69 vs < 50	4.99 (3.99-6.25)
Idade 70-79 vs < 50	8.51 (6.85-10.57)
Idade > 80 vs < 50	11.09 (8.93-13.77)
Feminino	0.81 (0.75-0.86)
Doença cardíaca crónica	1.16 (1.08-1.24)
Doença pulmonar crónica	1.17 (1.09-1.27)
Doença renal crónica	1.28 (1.18-1.39)
Hipertensão	
Diabetes	1.06 (0.99-1.14)
Obesidade	1.33 (1.19-1.49)
Distúrbio neurológico crónico	1.18 (1.06-1.29)
Demência	1.40 (1.28-1.52)
Malignidade	1.13 (1.02-1.24)
Doença hepática moderada/grave	1.51 (1.21-1.88)

Predisposição

A COVID-19 mostra um curso extremamente variável, de completamente assintomático a fulminantemente fatal. Em alguns casos, afeta pessoas jovens e aparentemente saudáveis, para quem a gravidade da doença não é causada pela idade nem por comorbilidades - pense no médico chinês Li Wenliang, que morreu aos 34 anos de idade pela COVID-19 (ver linha do tempo). Até agora, apenas suposições podem ser feitas. A notável heterogeneidade dos padrões de doença de um ponto de vista clínico, radiológico e histopatológico levou à especulação de que as respostas idiossincráticas de pacientes individuais podem estar em parte relacionadas a variações genéticas subjacentes (von der Thenen 2020).

Alguns relatórios preliminares sugerem que este é o caso.

- Por exemplo, um relatório do Irão descreve três irmãos de 54 a 66 anos que morreram da COVID-19 depois de menos de duas semanas de progresso fulminante. Todos os três eram saudáveis anteriormente, sem doenças subjacentes (Yousefzadegan 2020).

- Num exame post-mortem de 21 casos da COVID-19, 65% dos doentes falecidos tinham o grupo sanguíneo A. O grupo sanguíneo A pode estar associado à falha da microcirculação pulmonar e coagulopatias. Outra explicação poderia ser a interação direta entre o antígeno A e a proteína S viral, facilitando assim a entrada do vírus via ECA 2 (Menter 2020).
- Investigadores do Reino Unido encontraram associações entre os alelos ApoEε4 e a gravidade da COVID-19, usando os dados do Biobanco do Reino Unido (Kuo 2020). Homozigotos ApoEε4ε4 eram mais prováveis de serem positivos no teste COVID-19 (odds Ratio 2,31, IC 95%: 1,65-3,24) em comparação com homozigotos ε3ε3. O alelo ApoEε4ε4 aumentou os riscos de infecção grave pela COVID-19, independente de demência pré-existente, doença cardiovascular e diabetes tipo 2. Esta observação precisa ser confirmada (e explicada).

Além da predisposição genética, outras razões potenciais para um curso grave precisam de ser consideradas: a carga viral (provavelmente alta para Li Wenliang?), A rota pela qual o vírus entra no corpo, em última análise, também a virulência do patógeno e uma possível imunidade (parcial) de doenças virais anteriores. Se inalarmos uma grande carga viral, poderá levar rapidamente a um grande número de vírus no sistema respiratório, o que poderá ser muito pior do que espalhar uma pequena quantidade do vírus na mão até o nariz. Neste caso, o sistema imunológico do trato respiratório superior pode ter muito mais tempo para limitar a propagação para os pulmões e outros órgãos. Tudo isso terá de ser investigado nos próximos meses.

Sistemas de saúde sobrecarregados

A mortalidade também pode ser maior em situações em que os hospitais não consigam oferecer tratamento intensivo à necessidade de todos os doentes, em particular, o suporte ventilatório. Portanto, a mortalidade também pode estar correlacionada com a carga de cuidados de saúde. Dados preliminares mostram claras disparidades nas taxas de mortalidade entre Wuhan (> 3%), diferentes regiões de Hubei (cerca de 2,9% em média) e nas outras províncias da China (cerca de 0,7% em média). Os autores postularam que isso poderá estar relacionado ao rápido aumento do número de infecções ao redor do epicentro do surto, o que resultou numa insuficiência de recursos de assistência médica; assim, afetando negativamente os resultados dos doentes em Hubei; (Ji 2020). Outro estudo estimou o risco de morte em Wuhan até 12% no epicentro e em cerca de 1% noutras áreas mais levemente afetadas (Mizumoto 2020).

O pesadelo de recursos insuficientes é atualmente a realidade do Norte de Itália. Em Itália, a 15 de março, os números acumulados de óbitos excederam pela

primeira vez os de internamentos em unidades de cuidados intensivos - um sinal claro de um sistema de saúde em colapso. Outros países ou regiões enfrentarão a mesma situação em breve.

Reativações e reinfeções

Há vários relatos de doentes que se tornam positivos novamente após testes de PCR negativos (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Estes relatórios ganharam muita atenção, porque isto pode indicar tanto reativações quanto reinfeções. Após uma inspeção mais detalhada desses relatórios, não há boas evidências de reativações ou reinfeções, e outros motivos são muito mais prováveis. Os problemas metodológicos da PCR devem sempre ser considerados; os resultados podem variar consideravelmente (Li 2020). Colheita ou armazenamento insuficiente de material são apenas dois exemplos de muitos problemas com a PCR. Mesmo que tudo se fizesse corretamente, pode-se esperar que uma PCR pode oscilar entre positivo e negativo nos momentos em que os valores são reduzidos e a carga viral cai no final de uma infecção (Wölfel 2020). Também depende do ensaio usado, o limite de detecção está entre algumas centenas e vários milhares de cópias de vírus / mL (Wang 2020).

O maior estudo até ao momento encontrou um total de 25 (14,5%) dos 172 pacientes com COVID-19 que receberam um teste positivo em casa após dois resultados negativos de PCR no hospital (Yuan 2020). Em média, o tempo entre o último teste negativo e o primeiro teste positivo foi de 7,3 (desvio padrão 3,9) dias. Não houve diferenças para os pacientes que permaneceram negativos. Este e o curto período de tempo sugerem que nesses pacientes não são esperadas reativações.

Além disso, estudos em animais sugeriram que a reinfeção é muito improvável (Chandrashekar 2020). Após a eliminação viral inicial e no dia 35 após a infecção viral inicial, 9 macacos *rhesus* foram novamente desafiados com as mesmas doses de vírus que foram utilizadas para a infecção primária. Foi observado RNA viral muito limitado em BAL no dia 1, sem RNA viral detectado em pontos de tempo subsequentes. Os dados mostram que a infecção por SARS-CoV-2 induziu imunidade protetora contra a reexposição em primatas não humanos.

Reativações e novas infecções rápidas seriam muito incomuns, especialmente para os coronavírus. Se muitos testes forem realizados, encontrar-se-á vários doentes que se tornam positivos novamente após PCR negativo repetido e convalescença clínica. É provável que o fenómeno seja superestimado. A maioria dos doentes melhora de qualquer maneira; além disso, não está claro se a positividade renovada na PCR é sinónimo de infecciosidade.

Perspetiva

Nos próximos meses, os estudos serológicos fornecerão uma imagem mais clara do número real de doentes assintomáticos e de sintomas incomuns. Mais importante, precisamos de conhecer melhor os fatores de risco para doença grave, a fim de adaptar estratégias de prevenção. Recentemente, um doente da COVID-19 de 106 anos recuperou no Reino Unido.

A idade avançada não é o único fator de risco. Os mecanismos precisos de como as comorbilidades (e medicação) podem contribuir para um risco aumentado de doença grave devem ser elucidados. Os estudos genéticos e imunológicos devem revelar suscetibilidade e predisposição para cursos severos e leves. Quem está mesmo em risco, e quem não está? Quarentena para os idosos é muito fácil.

References

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32437596>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatasasari I, et al. **Thrombocytopenia as an initial manifestation of Covid-19; Case Series and Literature review.** *Br J Haematol.* 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369609>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16769>
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. **Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series.** *BMJ.* 2020 May 29;369:m1996. PubMed: <https://pubmed.gov/3247188> 4. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
- Arjomandi Rad A, Vardanyan R, Tas NR. **Ibuprofen and thromboembolism in SARS-COV2.** *J Thromb Haemost.* 2020 May 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32415902>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14901>
- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. **Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility.** *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2081-2090. PubMed: <https://pubmed.gov/32329971>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** *CNS Neurosci Ther.* 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32266761>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302081>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** *Nicotine Tob Res.* 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Bolay H, Gul A, Baykan B. **COVID-19 is a Real Headache!** *Headache* 2020 May 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32412101>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/head.13856>
- Bonafè M, Prattichizzo F, Giuliani A, Storci G, Sabbatinelli J, Olivieri F. **Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes.** *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 May 3;S1359-6101(20)30084-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32389499>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.005>

- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Bowles L, Platon S, Yartey N, et al. **Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19.** *NEJM* May 5, 2020, DOI: 10.1056/NEJMc2013656. Full-text: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2013656?query=featured_home
- Caussy C, Pattou RF, Wallet F, et al. **Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France.** *Lancet Diabetes Endocrinology* 2020, May 18. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1) – [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30160-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30160-1/fulltext)
- CDC Covid Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: <https://pubmed.gov/32298247>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques.** *Science.* 2020 May 20:eabc4776. PubMed: <https://pubmed.gov/32434946>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32251612>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. **Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China.** *Chest.* 2020 Apr 15. pii: S0012-3692(20)30710-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32304772>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis.** *Gastroenterology.* 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Connors JM, Levy JH. **COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation.** *Blood.* 2020 Apr 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32339221>. Full-text: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
- Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. **Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374956>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459>
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. **Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.** *Lancet.* 2020 May 19:S0140-6736(20)31189-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32442528>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
- Deshpande C. **Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism?** *Annals Int Med* 2020, May 15. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-3255>
- Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, et al. **Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352487>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1741>
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study.** *BMJ* 2020 May 22; 369:m1985. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> –<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985>
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. **Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective**

- observational cohort study.** *BMJ* 2020 May 22; 369:m1985. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> –<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985>
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. **Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study.** *Eur Respir J.* 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32269088>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. **Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19.** *Gut.* 2020 Apr 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32312790>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
- Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. **Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak.** *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32339703>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases.** *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348545>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** *Rhinology.* 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.** *JAMA.* 2020 Apr 6;323(16):1574-81. PubMed: <https://pubmed.gov/32250385>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. **Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography.** *Radiology.* 2020 Apr 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32324103>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
- Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk.** *Lancet.* 2020 May 21:S0140-6736(20)31181-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32446324>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31181-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31181-8)
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis.** *Eur Respir J.* 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>
- Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. **Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19.** *Neurology.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32303650>. Full-text: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

- He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** *Int J Infect Dis.* 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: <https://pubmed.gov/16095942>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294339>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. **High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study.** *Intensive Care Med.* 2020 May 4. pii: 10.1007/s00134-020-06062-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32367170>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome.** *Circulation.* 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: <https://pubmed.gov/32219357>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: <https://pubmed.gov/32271369>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Jiang M, Guo Y, Luo Q, et al. **T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19.** *J Infect Dis.* 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379887>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa252>
- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** *Radiology.* 2020 Apr 17:201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: <https://pubmed.gov/32240128>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. **APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort.** *The Journals of Gerontology: May 26, 2020.* Full-text: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.** *Science* 01 May 2020. Full-text: 10.1126/science.abc1669 – <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/30/science.abc1669>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: <https://pubmed.gov/32105304>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>

- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. **Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19.** *Annals Int Med* 2020, May 26. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2428>
- Li Y, Zhao K, Wei H, et al. **Dynamic Relationship Between D-dimer and COVID-19 Severity.** *Br J Haematol* 2020 May 18. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16811> – <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16811>
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.** *J Med Virol.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32219885>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: <https://pubmed.gov/32211844>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Liang W, Liang H, Ou L, et al. **Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19.** *JAMA Intern Med.* Published online May 12, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed: <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Eur J Intern Med.* 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.** *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32169400>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019.** *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA.* 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Luers JC, Klusmann JP, Guntinas-Lichius O. [The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?] *Laryngorhinootologie.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- Luo X, Zhou W, Yan X, et al. **Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 23;ciaa641. PubMed: <https://pubmed.gov/32445579>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
- Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. **Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study.** *Lancet Inf Dis* 2020, May 15. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. **Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019.** *Critical Care Medicine* May 27, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004466>
- Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. **How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352485>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1438>

- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19**. *N Engl J Med*. 2020 May 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32356627>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China**. *JAMA Neurol*. 2020 Apr 10. pii: 2764549. PubMed: <https://pubmed.gov/32275288>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. **Retinal findings in patients with COVID-19**. *Lancet*. 2020 May 12. pii: S0140-6736(20)31014-X. PubMed: <https://pubmed.gov/32405105>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
- Martin Carreras-Presas C, Amaro Sanchez J, Lopez-Sanchez AF, Jane-Salas E, Somacarrera Perez ML. **Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection**. *Oral Dis*. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369674>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/odi.13382>
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. **Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients**. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32305439>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington**. *N Engl J Med*. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meng Y, Wu P, Lu W, et al. **Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients**. *PLOS Pathogens* 2020, April 28, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008520>
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB et al. **Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19**. *Nat Med* 2020, May 11. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. **Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction**. *Histopathology*. 2020 May 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32364264>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America**. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: <https://pubmed.gov/31573350>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Michelozzi P, de'Donato F, Scortichini M, et al. **Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020**. *Euro Surveill*. 2020 May. PubMed: <https://pubmed.gov/32431289>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.19.2000620>
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. **Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19**. *J Thromb Haemost*. 2020 May 5. PubMed: <https://pubmed.gov/32369666>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020**. *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 13;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32168464>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020**. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25(10). PubMed: <https://pubmed.gov/32183930>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020**. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 23 March 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>.

- Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: <https://pubmed.gov/32202647>. Full-text: <https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231>
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** *BMJ.* 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: <https://pubmed.gov/32198267>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32179137>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
- Noh JY, Yoon JG, Seong H, et al. **Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration.** *J Infect.* 2020 May 21:S0163-4453(20)30310-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32445728>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.035>
- Ong SW, Young BE, Leo YS. **Association of higher body mass index (BMI) with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in younger patients.** *Clinical Infectious Diseases* 2020, May 8. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/cia548>
- Oxley J, Mocco J, Majidi S, et al. **Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young.** *NEJM* April 28, 2020. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009787>
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** *Radiology.* 2020 Feb 13:200370. PubMed: <https://pubmed.gov/32053470>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. **Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study.** *BMJ.* 2020 May 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32444366>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. **Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort.** *Hepatology.* 2020 May 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32473607>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/hep.31404>
- Piccininni M, Rohmann JL, Foresti L, Lurani C, Kurth T. **Use of all cause mortality to quantify the consequences of covid-19 in Nembro, Lombardy: descriptive study.** *BMJ.* 2020 May 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32409488>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1835>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. **Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence.** *Circulation.* 2020 Apr 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32330083>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. **Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 May 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32459916>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. **Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2.** *NEJM* May 13, 2020 Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2011400>
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Quintana-Castanedo L, Feito-Rodriguez M, Valero-Lopez I, Chiloeches-Fernandez C, Sendagorta-Cudos E, Herranz-Pinto P. **Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection.** *JAAD Case Rep.* 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32352022>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.04.026>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. **Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.** *JAMA.* 2020 Apr 22;323(20):2052-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32320003>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>

- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13;101623. PubMed: <https://pubmed.gov/32179124>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. **Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic.** *Lancet Psychiatry.* 2020 May 18;S2215-0366(20)30203-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32437679>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Sanchez A, Sohler P, Benganem S, et al. **Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32352486>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1704>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** *Crit Care.* 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. **COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure.** *Thromb Haemost.* 2020 Apr 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32316063>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. **Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302082>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. **Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.** *Lancet.* 2020 Apr 20. pii: S0140-6736(20)30937-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32325026>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32240634>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** *Sci Rep.* 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>
- von der Thülen J, van der Eerden M. **Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia.** *Eur J Clin Invest.* 2020 Apr 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32353898>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/eci.13259>
- Wadhwa RK, Wadhwa P, Gaba P, et al. **Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs.** April 29, 2020. AMA. Published online April 29, 2020. Full-text: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765524>
- Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, et al. **A rampage through the body.** *Science* 24 Apr 2020; Vol. 368, Issue 6489, pp. 356-360. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/368/6489/356>

- Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)**. *Clin Chem*. 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa099>
- Wang Y, Tong J, Qin Y, et al. **Characterization of an asymptomatic cohort of SARS-COV-2 infected individuals outside of Wuhan, China**. *Clin Infect Dis*. 2020 May 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32442265>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa629>
- Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. **Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study**. *Ann Intern Med*. 2020 May 6. PubMed: <https://pubmed.gov/32374815>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019**. *Nature* 2020, April 1. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu JT, Leung K, Bushman M. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China**. *Nature Medicine*. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>
- Wu P, Duan F, Luo C, et al. **Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China**. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention**. *JAMA*. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence**. *J Med Virol*. 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients**. *Ann Hematol*. 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32296910>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms**. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279441>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Yang R, Gui X, Xiong Y, et al. **Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China**. *JAMA Netw Open*. May 27. 2020;3(5):e2010182. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10182i>
- Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers**. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32277694>. Full-text: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients**. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. **Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294342>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005696>
- Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. **Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome**. *Circulation* 2020 May 18. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>
- Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. **Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19**. *Nature*. 2020 May 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32434211>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0>

- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou J, Li C, Liu X et al. **Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2.** Nat Medicine 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6>
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. **Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review.** JAMA Neurology May 29, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

2. Tratamento

Christian Hoffmann

O número de pessoas infetadas com SARS-CoV-2 está a aumentar rapidamente. Como até 5% a 10% podem ter um desenvolvimento grave e potencialmente fatal, há uma necessidade urgente de ter medicamentos eficazes. O tempo nesta pandemia é demasiado curto para o desenvolvimento de novos agentes específicos; uma vacina também levará demasiado tempo a surgir. Desta forma, antivirais ou moduladores imunológicos já existentes e com perfis de segurança conhecidos ganharão força como o caminho mais rápido para combater a COVID-19. Os compostos que já foram testados noutras indicações agora têm prioridade, em particular aqueles que demonstraram ser eficazes noutros beta-coronavírus, como a SARS e a MERS.

Muitas sugestões atuais surgiram de modelos animais, linhas celulares ou mesmo modelos de testes virtuais. Embora algumas abordagens tenham pelo menos alguma evidência de benefício clínico, para outras isto permanece altamente especulativo. Um breve olhar no site ClinicalTrials.gov ilustra os intensos esforços de pesquisa em andamento: a 18 de abril, a plataforma registou 657 estudos, com 284 em recrutamento, entre eles 121 em ensaios clínicos randomizados de Fase III (RCTs, avaliados em 19 de abril). Em 31 de maio, esses números aumentaram para 1844, 926 e 126.

Várias abordagens terapêuticas muito diferentes estão na linha do tratamento da COVID-19: compostos antivirais que inibem os sistemas enzimáticos, aqueles que inibem a entrada do SARS-CoV-2 na célula e, finalmente, imunomoduladores que supostamente reduzem a tempestade de citocinas e os danos pulmonares associados observada em casos graves. De notar que, nenhum medicamento é aprovado para a COVID-19. Numa orientação provisória, a OMS declarou a 13 de março que “não há evidências atuais para recomendar qualquer tratamento anti-COVID-19 específico” e que o uso de terapêutica em investigação “deve ser feito sob ensaios controlados, randomizados e com aprovação ética”. É importante notar que isto não mudou nas últimas semanas. Não há marcador que mostre diminuição da mortalidade.

No entanto, o envolvimento de doentes em ensaios clínicos não será possível em todo o lado. Para estes, este capítulo pode apoiar a tomada de decisões. Os seguintes agentes serão discutidos aqui:

1. Inibidores da síntese de RNA viral

Inibidores RdRp	Remdesivir, Favipiravir (and Ribavirina, Sofosbuvir)
Inibidores de Protease	Lopinavir/r

2. Inibidores de entrada antiviral

Inibidores de TMPRSS2	Camostat
Inibidores de fusão	Umifenovir
Outros	Hidroxi/cloroquina, Oseltamivir, Baricitinib

3. Imunomoduladores e outras terapias imunológicas

Corticosteroides	
Terapias direcionadas para IL-6	Tocilizumab, Siltuximab
Imunomodulação	Interferão, Anakinra
Imunização passiva	Plasma convalescente, anticorpos monoclonais

Inibidores da síntese viral de RNA

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus de RNA de cadeia simples. Potenciais alvos são algumas proteínas não estruturais, como a protease, a RNA polimerase e a helicase, mas também proteínas acessórias. Os coronavírus não usam transcriptase reversa. Existe apenas um total de 82% de semelhança genética entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2. No entanto, a homologia genética surpreendentemente alta para uma das enzimas principais, a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), que alcança cerca de 96% (Morse 2020), sugere que substâncias eficazes para a SARS também podem ser eficazes para a COVID-19.

Inibidores RdRp

Remdesivir

Remdesivir (RDV) é um análogo de nucleotídeo e o pró-fármaco de um nucleosídeo de adenosina C que incorpora-se em cadeias de RNA virais nascentes, resultando em terminação prematura. Pela OMS, remdesivir foi classificado como o candidato mais promissor para o tratamento da COVID-19. Experiências in vitro mostraram que o remdesivir tem uma ampla atividade anti-

CoV ao inibir o RdRp em culturas de células epiteliais das vias aéreas, mesmo em concentrações submicromolares (Sheahan 2017). Esta inibição de RdRp também aplica-se ao SARS-CoV-2 (Wang 2020). A substância é muito semelhante ao tenofovir alafenamida, outro análogo de nucleotídeo usado na terapia do HIV. Remdesivir foi originalmente desenvolvido pela *Gilead Sciences* para o tratamento do vírus Ebola, mas foi posteriormente abandonado, após resultados decepcionantes num grande ensaio clínico randomizado (Mulangu 2019). Dados experimentais de modelos de ratos mostraram melhor eficácia profilática e terapêutica em MERS do que uma combinação de lopinavir / ritonavir (ver abaixo) e interferão beta. Remdesivir melhorou a função pulmonar e reduziu a carga viral e os danos pulmonares (Sheahan 2020).

Dados experimentais de modelos de ratos mostraram melhor eficácia profilática e terapêutica na MERS do que uma combinação de lopinavir / ritonavir (ver abaixo) e interferão beta. Remdesivir melhorou a função pulmonar e reduziu a carga viral e os danos pulmonares (Sheahan 2020). A resistência ao remdesivir na SARS foi gerada em culturas de células, mas foi difícil de selecionar e aparentemente prejudicou a aptidão viral e a virulência (Agostini 2018). O mesmo é visto com vírus MERS (Cockrell 2016). Modelos animais sugerem que uma infusão diária de 10 mg / kg de remdesivir pode ser suficiente para o tratamento; ainda faltam dados farmacocinéticos para humanos. Gilead está atualmente “em processo” de abertura de programas de acesso expandido na Europa (consulte gilead.com). Nos EUA, esse programa já está em vigor.

Dados clínicos: A segurança foi demonstrada no estudo Ebola. Remdesivir está atualmente a ser testado em vários ensaios clínicos randomizados em > 1.000 pacientes com doença COVID-19 leve a moderada e grave. Remdesivir também está entre as quatro opções de tratamento testadas no grande WHO SOLIDARITY RCT (ver abaixo). Nos estudos de Fase III da COVID-19, uma dose inicial de 200 mg é iniciada no dia 1, semelhante aos estudos do Ebola, seguida de 100 mg por mais 4-9 dias. Os principais testes estão listados aqui:

- Programa de Uso Compassivo: esta foi uma série de casos fragmentada (Grein 2020) em alguns pacientes (apenas 53/61 pacientes foram analisados) com várias gravidades de doença. Alguns melhoraram, outros não: ruído aleatório. Acreditamos, por uma série de razões, que esta série de casos publicada no *New England Journal of Medicine* é um conto preventivo para a “ciência com pressa”, despertando falsas expectativas. Talvez fosse preferível adiar a publicação.
- NCT04257656: Este estudo multicêntrico foi conduzido entre 6 de fevereiro e 12 de março em dez hospitais em Hubei (Wang 2020). Um total de 237 pacientes com pneumonia, saturação de oxigénio de 94% ou menos em ar ambiente e dentro de 12 dias do início dos sintomas foram

randomizados para receber 10 dias de infusões únicas ou placebo. A melhoria clínica foi definida como o número de dias até ao ponto de declínio de dois níveis numa escala clínica de seis pontos (de 1 = alta para 6 = óbito) ou alta hospitalar com vida, o que ocorrer primeiro. Os pacientes tinham 65 anos (IQR 56–71), mais homens (56%) e muitos foram tratados com lopinavir (28%) e corticosteroides. O ensaio não atingiu o tamanho de amostra predeterminado porque o surto foi controlado na China. No entanto, remdesivir não foi associado a uma diferença no tempo até à melhoria clínica (razão de risco 1,23, IC 95% 0,87-1,75). As taxas de melhoria clínica foram 27% versus 23% no dia 14 e 65% versus 58% no dia 28. A mortalidade no dia 28 foi de 14% versus 13%. É importante notar que a carga viral diminuiu de forma semelhante em ambos os grupos. Alguns pacientes com remdesivir tiveram a administração interrompida prematuramente devido a eventos adversos (12% versus 5%, principalmente sintomas gastrointestinais e aumento das enzimas hepáticas). A mensagem positiva deste estudo é que o tempo de recuperação foi “numericamente” mais curto no grupo remdesivir do que no grupo controlo, particularmente naqueles tratados dentro de 10 dias do início dos sintomas.

- SIMPLES 1: neste estudo de Fase III randomizado, aberto, em 397 doentes hospitalizados com a COVID-19 grave e sem necessidade de IMV, a melhoria clínica no dia 14 foi de 64% com 5 dias de remdesivir e 54% com 10 dias (Goldman 2020). Após o ajuste para desequilíbrios basais (significativos) na gravidade da doença, os resultados foram semelhantes. Os eventos adversos mais comuns foram náusea (9%), agravamento da insuficiência respiratória (8%), níveis elevados de ALT (7%) e constipação (7%). Como o estudo não tinha um controlo com placebo, não foi um teste de eficácia para o remdesivir. Uma fase de expansão envolverá 5.600 (!) doentes adicionais em todo o mundo.
- ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial): A conclusão deste estudo duplo-cego de Fase III que randomizou 1.063 pacientes COVID-19 em todo o mundo para o farmaco ou placebo foi notavelmente curta: “Remdesivir foi superior ao placebo na diminuição do tempo de recuperação em adultos hospitalizados com a Covid-19 e evidência de infeção do trato respiratório inferior ”(Beigel 2020). O tempo médio de recuperação foi de 11 contra 15 dias. O benefício foi mais aparente em doentes com uma pontuação ordinal basal de 5 (requerendo oxigénio, mas não oxigénio de alto fluxo). Em doentes que requerem ventilação mecânica ou ECMO, não houve nenhum efeito (embora os números fossem baixos). Sexo, etnia, idade ou duração dos sintomas não tiveram

impacto. As estimativas de Kaplan-Meier de mortalidade em 14 dias foram de 7,1% e um pouco (não significativamente) mais baixas com remdesivir em comparação com 11,9% com placebo (razão de risco para morte, 0,70; IC de 95%, 0,47 a 1,04). Os resultados são preliminares. A análise completa de toda a população do ensaio deve ser publicada em breve.

O que vem depois? Vários estudos adicionais estão em curso. Alguns foram suspensos, como o NCT04252664, um ensaio em adultos com a COVID-19 leve e moderado, já que nas últimas semanas nenhum doente elegível pôde ser recrutado. O segundo ensaio SIMPLE, NCT04292730 (GS-US-540-5774) é provavelmente o estudo mais interessante, avaliando a eficácia de dois regimes de remdesivir em comparação com o tratamento padrão em 600 pacientes com a COVID-19 moderado, com relação ao estado clínico avaliado por uma escala ordinal de 7 pontos no dia 11. A data estimada de conclusão do estudo é maio de 2020. O INSERM na França iniciou um estudo para avaliar o remdesivir e outros tratamentos potenciais, usando um protocolo mestre (SOLIDARIEDADE) desenvolvido pela OMS. Este estudo (NCT04315948) é um ensaio clínico multicêntrico, adaptativo, randomizado e aberto sobre a segurança e eficácia dos tratamentos da COVID-19 em adultos hospitalizados. Adultos hospitalizados por COVID-19 grave serão randomizados para um de 4 braços de tratamento, incluindo tratamento padrão, remdesivir, lopinavir / r mais interferon β -1a e hidroxicloroquina.

Entretanto o comitê de medicamentos humanos (CHMP) da EMA deu início a uma "revisão contínua" dos dados. Isto acelera a avaliação de um medicamento experimental promissor durante uma emergência de saúde pública, mas não implica que seus benefícios superem os riscos. A EUA permite a distribuição e uso emergencial de remdesivir apenas para o tratamento da COVID-19; remdesivir continua a ser um medicamento experimental e não foi aprovado pelo FDA. O folheto informativo para profissionais de saúde pode ser encontrado aqui: FDA 2020.

Favipiravir

O favipiravir é outro inibidor antiviral amplo da RdRp que foi aprovado para o influenza A e B no Japão (nunca antes trazido) e noutros países (Shiraki 2020). O favipiravir é convertido numa forma ativa intracelularmente e reconhecido como um substrato pela RNA polimerase viral, atuando como um finalizador de cadeia e inibindo, assim, a atividade da RNA polimerase (Delang 2018). Num estudo *in vitro*, este composto não mostrou uma forte atividade contra um SARS-CoV-2 (Wang 2020). No dia 14 de fevereiro, no entanto, um comunicado com resultados promissores foi publicado em Shenzhen (PR). Na ausência de dados científicos, o

favipiravir obteve aprovação de cinco anos na China sob o nome comercial Favilavir® (na Europa: Avigan®). Recomenda-se uma dose de carga de 2.400 mg BID, após uma dose de manutenção de 1.200-1800 mg QD. Potenciais interações medicamentosas (DDIs) devem ser consideradas. Como o fármaco original sofre metabolismo no fígado principalmente pela aldeído oxidase (AO), espera-se que inibidores potentes de AO, como cimetidina, amlodipina ou amitriptilina, causem DDIs relevantes (revisão: Du 2020), incluindo anormalidades fetais em mulheres grávidas.

Dados clínicos: Dados não controlados (Cai 2020) e resultados preliminares (comunicado à imprensa) sobre os resultados encorajadores em 340 doentes com a COVID-19 foram relatados em Wuhan e Shenzhen. Com o favipiravir, os doentes apresentaram períodos mais curtos de febre (2,5 versus 4,2 dias), depuração viral mais rápida (4 versus 11 dias) e melhoria dos achados radiológicos (Bryner 2020). Um primeiro estudo aleatorizado e aberto (RCT) foi publicado a 26 de março (Chen 2020). Este RCT foi realizado em 3 hospitais da China, comparando o arbidol e o favipiravir em 236 doentes com pneumonia por COVID-19. O desfecho primário foi a taxa de recuperação clínica de 7 dias (recuperação da febre, frequência respiratória, saturação de oxigênio e alívio da tosse). Em doentes COVID-19 “comuns” (não críticos), as taxas de recuperação foram de 56% com arbidol (n = 111) e 71% (n = 98) com favipiravir (p = 0,02), o que foi bem tolerado, exceto por alguns níveis séricos de ácido úrico. No entanto, ainda não está claro se esses resultados impressionantes são confiáveis. Em toda a população do estudo, nenhuma diferença foi evidente. Muitos casos não foram confirmados por PCR. Também houve desequilíbrios entre subgrupos de doentes “comuns”. A 26 de maio, o governo japonês adiou a aprovação, depois de uma análise provisória que cobriu 40 pacientes por uma organização terceirizada declarou que era “muito cedo para avaliar a eficácia”.

Outros inibidores RdRp

Alguns outros compostos que inibem RdRp foram discutidos. A ribavirina é um análogo da guanósina e inibidor da síntese de RNA que foi usado por muitos anos para a infeção por hepatite C e também acredita-se que inibe o RdRp (Elfiky 2020). Na SARS e MERS, a ribavirina foi principalmente combinada com lopinavir / ritonavir ou interferão; no entanto, um efeito clínico nunca foi demonstrado (Arabi 2017). A ribavirina está agora disponível genericamente. O seu uso é limitado por consideráveis efeitos colaterais, especialmente anemia. O sofosbuvir é um inibidor da polimerase que também é usado como agente de ação direta na hepatite C. É geralmente muito bem tolerado. Estudos de modelagem demonstraram que o sofosbuvir também pode inibir o RdRp ao competir com os nucleotídeos fisiológicos pelo sítio ativo do RdRp (Elfiky 2020). Sofosbuvir pode

ser combinado com IPs de HCV. Entre eles, as combinações antivirais fixas com ledipasvir ou velpatasvir podem ser particularmente atraentes, pois podem inibir o RdRp e a protease do SARS-CoV-2 (Chen 2020). Os estudos estão planejados, mas ainda não foram registrados oficialmente (avaliação em 31 de maio).

Inibidores de protease

Lopinavir

Pensa-se que este inibidor da protease do HIV (IP) inibe a protease do tipo 3-quimiotripsina dos coronavírus. Lopinavir / r é administrado por via oral. Para atingir os níveis plasmáticos adequados, deve ser potencializado com outro IP HIV denominado ritonavir (geralmente indicado por “/ r”: lopinavir / r). Pelo menos dois estudos de caso-controle sobre SARS (Chan 2003, Chu 2004) e um estudo profilático sobre MERS (Park 2019) indicaram um efeito benéfico, mas a evidência permanece pobre.

Um pequeno subestudo indicou que a carga viral do SARS-CoV parece diminuir mais rapidamente com lopinavir do que sem (Chu 2004). No entanto, todos os estudos eram pequenos e não randomizados. Portanto, não ficou claro se todos os fatores prognósticos foram combinados de forma adequada. Tal como acontece com todos os HIV IPs, deve-se estar sempre ciente das interações medicamentosas. Ritonavir é um forte fármaco-potenciador. Por exemplo, o tacrolimus deve ser reduzido em 10-100 vezes para manter a concentração dentro da faixa terapêutica. Num relato de caso, uma mulher com transplante renal foi tratada com lopinavir / r para a COVID-19 enquanto recebia a dose completa de tacrolimus. Os níveis ficaram incrivelmente altos e ainda estavam acima da faixa terapêutica 9 dias após interromper o lopinavir / re o tacrolimus (Bartirolo 2020).

Desde o início da pandemia, lopinavir / r tem sido amplamente utilizado na prática clínica, apesar da falta de qualquer evidência (Chen 2020). Por exemplo, de todos os pacientes no estudo remdesivir NCT04257656, 18% estavam em lopinavir / r no início do estudo (Wang 2020).

Dados clínicos: Num estudo retrospectivo inicial em 280 casos, o início precoce de lopinavir / re / ou ribavirina mostrou alguns benefícios (Wu 2020). No entanto, noutro pequeno estudo do estudo de Singapura, lopinavir / r não afetou a depuração do SARS-CoV-2 em esfregaços nasais (Young 2020). Existem dois ensaios clínicos randomizados (RCT) publicados até ao momento:

- O primeiro RCT com etiqueta aberta em 199 adultos hospitalizados com a COVID-19 grave não encontrou nenhum benefício clínico com o tratamento com lopinavir / r além do tratamento padrão em pacientes que receberam o

medicamento 10 a 17 dias após o início da doença (Cao 2020). As percentagens de doentes com RNA viral detetável em vários pontos de tempo foram semelhantes, sugerindo nenhum efeito discernível na eliminação viral.

- Um ECR de fase 2, multicêntrico e aberto de Hong Kong randomizou 127 pacientes com a COVID-19 leve a moderado (média de 5 dias a partir do início dos sintomas) para receber apenas lopinavir / r ou uma combinação tripla consistindo de lopinavir / r, ribavirina e interferão (Hung 2020). Os resultados indicam que a combinação tripla pode ser benéfica quando iniciada precocemente (veja abaixo, interferon). Como não houve um grupo de controlo livre de lopinavir / r, este estudo não prova a eficácia do lopinavir / r.

Pelo menos dois estudos sugeriram que a farmacocinética do lopinavir em pacientes com a COVID-19 pode ser diferente daquela observada em pacientes infetados pelo HIV. Em ambos os estudos, foram observadas concentrações muito altas, excedendo as dos pacientes infetados pelo HIV em 2 a 3 vezes (Schoergenhofer 2020, Gregoire 2020). No entanto, as concentrações de lopinavir não ligado à proteína alcançadas pela dosagem atual de HIV provavelmente ainda são muito baixas para inibir a replicação do SARS-CoV-2. O EC50 para o HIV é muito menor do que para o SARS-CoV-2. Resta saber se esses níveis serão suficientes para o tratamento (mais precoce) de casos leves ou como profilaxia pós-exposição. Mais de 30 ensaios clínicos estão em andamento. Lopinavir / r será testado no enorme estudo SOLIDARITY da OMS.

Outros PIs

Para outro IP HIV, o fabricante Janssen-Cilag publicou uma carta para a Agência Médica Europeia a 13 de março, a apontar que “com base em resultados preliminares não publicados de um experiência *in vitro* relatado anteriormente, não é provável que o darunavir tenha atividade significativa contra o SARS-CoV-2 quando administrado na dose segura e eficaz aprovada para o tratamento da infeção por HIV-1. ”Não há nenhuma evidência de ambos as experiências celulares ou observações clínicas de que a droga tenha qualquer efeito profilático (De Meyer 2020, Härter 2020).

Espera-se que a caracterização farmacocinética recentemente publicada da estrutura cristalina da protease principal o SARS-CoV-2 possa levar ao desenho de inibidores de protease otimizados (Zhang 2020). A triagem virtual de drogas para identificar novos condutores de drogas que visam à protease que desempenha um papel fundamental na mediação da replicação e transcrição viral, já identificou vários compostos. Seis compostos inibiram M (pro) com valores de IC50 variando de 0,67 a 21,4 μ M, entre eles com dissulfiram e carmofur (um análogo da pirimidina usado como agente antineoplásico) dois medicamentos aprovados (Jin 2020).

Inibidores de entrada antiviral

A maioria dos coronavírus liga-se aos receptores celulares pela proteína spike (S). Dentro de algumas semanas, vários grupos terão elucidado a entrada do SARS-CoV-2 na célula alvo (Hoffmann 2020, Zhou 2020). De forma semelhante ao SARS-CoV, o SARS-CoV-2 usa a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) como um recetor-chave, uma proteína de superfície encontrada em vários órgãos e nas células epiteliais alveolares AT2 do pulmão. A afinidade para este recetor ECA2 parece ser maior com o SARS-CoV-2 do que com outros coronavírus. A hipótese de que os inibidores da ECA promovem cursos graves da COVID-19 por meio do aumento da expressão do receptor ECA2 permanece não comprovada

Camostat

Além da ligação ao recetor ECA2, o *priming* ou a clivagem da proteína spike também são necessários para a entrada viral, permitindo a fusão das membranas viral e celular. O SARS-CoV-2 utiliza a protease transmembranar celular de serina 2 (TMPRSS2). Os compostos que inibem esta protease podem, portanto, inibir a entrada viral (Kawase 2012). O inibidor da TMPRSS2 camostat, aprovado no Japão para o tratamento de pancreatite crónica (nome comercial: Foipan®), parece bloquear a entrada celular do vírus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020).

Dados clínicos: pendente. Pelo menos cinco ensaios estão em curso. Um estudo de Fase III do Reino Unido (denominado SPIKE1) em doentes que apresentam sintomas, mas não requerem hospitalização, foi anunciado no final de maio. Outro estudo de Fase II está em curso na Dinamarca. Um estudo alemão (ensaio CLOCC) que foi planeado para começar em junho, comparando o camostat e a hidroxicloroquina, terá que lidar com os resultados decepcionantes do HCQ (ver abaixo).

Umifenovir

O umifenovir (Arbidol®) é um medicamento antiviral de amplo espectro aprovado como inibidor de fusão de membrana na Rússia e na China para a profilaxia e tratamento da gripe. As diretrizes chinesas recomendam-no para a COVID-19, de acordo com um comunicado à imprensa chinesa, ele é capaz de inibir a replicação do SARS-CoV-2 em baixas concentrações de 10-30 μM (PR 2020).

Dados clínicos: Num pequeno estudo retrospectivo e não controlado em casos da COVID-19 leve a moderado, 16 pacientes que foram tratados com umifenovir oral 200 mg TID e lopinavir / r foram comparados com 17 pacientes que

receberam lopinavir / r como monoterapia por 5– 21 dias (Deng 2020). No dia 7 (dia 14), no grupo de combinação, as amostras nasofaríngeas SARS-CoV-2 tornaram-se negativas em 75% (94%), em comparação com 35% (53%) com lopinavir / r em monoterapia. A tomografia computadorizada de tórax melhorou 69% contra 29%, respectivamente. Resultados semelhantes foram vistos noutra análise retrospectiva (Zhu 2020). No entanto, uma explicação clara para este benefício notável não foi fornecida. Outro estudo retrospectivo em 45 pacientes de uma unidade de terapia não intensiva em Jinyintan, China, não mostrou qualquer benefício clínico (Lian 2020). Há um relatório preliminar de um estudo randomizado que indica um efeito mais fraco do umifenovir em comparação com o favipiravir (Chen 2020).

Hidroxicloroquina (HCQ) e Cloroquina (CQ)

A cloroquina é usada para a prevenção e tratamento da malária e é eficaz como agente anti-inflamatório para a artrite reumatóide e lúpus eritematoso. A hidroxicloroquina é aprovada para malária e certas doenças auto-imunes e também é mais bem tolerada. Alguns estudos de laboratório sugeriram que HCQ e CQ podem ter alguns efeitos antivirais contra o SARS-CoV-2, devido a um aumento no valor de pH endossomal, que interrompe a fusão vírus-célula e algumas etapas pós-entrada (Wang 2020, Yao 2020) Uma primeira mini-revisão entusiasmada afirmou que “resultados de mais de 100 pacientes” mostraram que o fosfato de cloroquina seria capaz de aliviar o curso da doença (Gao 2020). Outros especialistas, no entanto, levantaram dúvidas (Touret 2020). Um benefício da cloroquina seria o primeiro sinal positivo, após décadas de estudos sem sucesso realizados num grande número de doenças virais agudas. A 17 de março, um relatório preliminar de Marselha, França, parecia mostrar algum benefício num pequeno estudo não randomizado em 36 pacientes (Gautret 2020). Embora este trabalho carecesse de padrões essenciais de geração e interpretação de dados (Kim 2020), um tweet arrogante de alguém a 21 de março a afirmar que a combinação de HCQ e azitromicina tem "uma oportunidade real de ser um dos maiores marcos de jogo na história da medicina", atraiu a atenção mundial e levou a dezenas de milhares de tratamentos não controlados. Além disso, muitos pacientes abandonaram os ensaios clínicos de outras terapias que os obrigariam a abandonar os tratamentos com cloroquina. Isto já causou sérios atrasos na inscrição no ensaio, esforços confusos para interpretar dados e pesquisas clínicas em risco (Ledford 2020). Alguns países armazenaram CQ e HCQ, resultando numa escassez desses medicamentos para aqueles que precisam deles para indicações clínicas aprovadas. Apenas algumas semanas depois, enfrentamos uma quantidade enorme de dados que argumentam fortemente contra qualquer uso de HCQ e CQ.

Dados clínicos: Não há grande RCT, comparando HCQ ou CQ com placebo como tratamento. No entanto, dados crescentes indicam que há apenas uma eficácia baixa. Se houver algum. Alguns estudos principais argumentando contra o HCQ durante as últimas semanas:

- Num estudo observacional da cidade de Nova Iorque (Geleris 2020) de 1.376 doentes hospitalizados consecutivos, 811 receberam HCQ (60% receberam também azitromicina). Após o ajuste para vários fatores de confusão (os doentes com HCQ estavam mais gravemente doentes no início do estudo), não houve associação significativa entre o uso de HCQ e intubação ou morte.
- Outro *cohort* retrospectivo de 1.438 doentes de 25 hospitais na região metropolitana de Nova Iorque analisou 1.438 doentes (Rosenberg 2020). Em modelos de Cox ajustados, em comparação com doentes que não receberam nenhum medicamento, não houve diferenças significativas na mortalidade para pacientes que receberam HCQ + azitromicina, HCQ sozinho ou azitromicina sozinho. A questão cardíaca foi significativamente mais provável com HCQ + azitromicina (OR ajustado 2,13).
- Um ensaio clínico randomizado de Fase IIb no Brasil alocou pacientes graves com a COVID-19 para receber CQ de alta dosagem (600 mg BID por 10 dias) ou CQ de baixa dosagem (450 mg BID no dia 1, QD por 4 dias). O DSMB encerrou o estudo após 81/440 indivíduos terem sido inscritos (Borba 2020). No dia 13 de inscrição, 6/40 pacientes (15%) no grupo de dose baixa morreram, em comparação com 16/41 (39%) no grupo de dose alta. O RNA viral foi detectado em 78% e 76%, respectivamente.
- Num estudo retrospectivo de 251 pacientes recebendo HCQ mais azitromicina, um novo prolongamento QTc extremo para > 500 ms, um marcador conhecido de alto risco para torsade de pointes, desenvolveu-se em 23% (Chorin 2020).
- Em 150 pacientes com a COVID-19 principalmente persistente leve a moderado, a probabilidade de conversão de PCR negativa em 28 foi de 85,4% com HCQ, semelhante à do grupo de tratamento padrão (81,3%) (Tang W 2020). Os eventos adversos foram registrados com mais frequência com HCQ (30% vs 9%, principalmente diarreia).
- A concentração plasmática de HCQ livre alcançada com as doses de HCQ toleráveis para humanos são provavelmente muito baixas para ter qualquer efeito antiviral (Fan 2020).

- O HCQ não funciona como profilaxia. No total, 821 participantes assintomáticos foram randomizados para receber hidroxicloroquina ou placebo dentro de 4 dias após a exposição (88% com uma exposição de alto risco). A incidência de SARS-CoV-2 confirmada foi de 11,8% com CQ e 14,3% com placebo. Os efeitos colaterais foram mais comuns com hidroxicloroquina do que com placebo (40,1% vs. 16,8%), mas nenhuma reação adversa grave foi relatada (Boulware 2020).

A principal conclusão de uma revisão recente foi que “não há evidências suficientes e muitas vezes conflituosas sobre os benefícios e danos do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para tratar a COVID-19. Como tal, é impossível determinar o equilíbrio entre benefícios e danos”. Não há avaliações de hidroxicloroquina ou cloroquina para profilaxia contra a COVID-19 (Hernandez 2020). O nº 45 pode continuar a tomá-lo, mas para outros pacientes, não há justificativa fora dos ensaios clínicos.

Outros

O **baricitinibe** (Olumiant®) é um inibidor da cinase associada à Janus (JAK) aprovado para a artrite reumatóide. Através de algoritmos de testes virtuais, o baricitinibe foi identificado como uma substância que pode inibir a endocitose mediada pela ECA2 (Stebbing 2020). Tal como outros inibidores da JAK, como o fedratinib ou o ruxolitinib, a inibição da sinalização também pode reduzir os efeitos dos níveis aumentados de citocinas que são frequentemente observados em doentes com COVID-19. Há alguma evidência de que o baricitinibe poderá ser o agente ideal neste grupo (Richardson 2020). Outros especialistas argumentaram que o medicamento não seria uma opção ideal devido ao facto de que o baricitinibe causa linfocitopenia, neutropenia e reativação viral (Praveen 2020). No entanto, vários estudos estão em curso na Itália e nos Estados Unidos, entre eles um grande ensaio (ACTT-II), comparando o baricitinibe e o remdesivir ao remdesivir sozinho em mais de 1.000 pacientes.

O **oseltamivir** (Tamiflu®) é um inibidor da neuraminidase que também é aprovado para o tratamento e profilaxia do influenza em muitos países. Tal como o lopinavir, o oseltamivir tem sido amplamente utilizado para o atual surto na China (Guan 2020). O seu início parece ser crucial imediatamente após o início dos sintomas. O oseltamivir é mais indicado para acompanhar a coinfeção por influenza, que tem sido bastante comum em doentes com MERS em cerca de 30% (Bleibtreu 2018). Não há dados válidos para a COVID-19. É mais do que questionável se existe um efeito direto em doentes influenza negativos com pneumonia por COVID-19. O SARS-CoV-2 não requer neuraminidases para entrar nas células alvo.

Imunomoduladores

Enquanto os medicamentos antivirais têm maior probabilidade de prevenir que casos leves de COVID-19 se tornem graves, estratégias adjuvantes serão particularmente necessárias para os casos graves. As infecções por coronavírus podem induzir respostas imunológicas do hospedeiro excessivas, aberrantes e em última instância ineficazes associadas a danos pulmonares graves (Channappanavar 2017). De forma semelhante à SARS e à MERS, alguns doentes com COVID-19 desenvolvem síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), frequentemente associada a uma tempestade de citocinas (Mehta 2020). Isto é caracterizado por concentrações plasmáticas aumentadas de várias interleucinas, quimiocinas e proteínas inflamatórias.

Várias terapias específicas do hospedeiro visam limitar o enorme dano causado pela desregulação das reações pró-inflamatórias de citocinas e quimiocinas (Zumla 2020). Imunossuppressores, agentes bloqueadores da interleucina-1, como anakinra ou inibidores da JAK-2, também são uma opção (Mehta 2020). Estas terapias podem agir sinergicamente quando combinadas com antivirais. Vários medicamentos são discutidos, incluindo aqueles para reduzir o colesterol, para diabetes, artrite, epilepsia e cancro, mas também antibióticos. É dito que eles modulam a autofagia, promovem outros mecanismos efetores imunológicos e a produção de peptídeos antimicrobianos. Outras abordagens imunomoduladoras e outros testes clínicos incluem bevacizumabe, brilacidina, ciclosporina, fedratinibe (Wu 2020), fingolimod, lenadilomida e talidomida, sildenafil, teicoplanina (Baron 2020), anticorpos monoclonais (Shanmugaraj 2020) e muitos mais. No entanto, dados clínicos convincentes estão pendentes para a maioria das estratégias.

Interferão

A resposta do interferão (IFN) constitui a principal linha de defesa contra o vírus. Esta complexa estratégia de defesa do hospedeiro pode, com o conhecimento preciso de sua biologia, ser traduzida em terapias antivirais seguras e eficazes. Numa revisão abrangente recente, o progresso recente da compreensão das respostas antivirais inatas mediadas por IFN tipo I e tipo III contra o coronavírus humanos é descrito (Park 2020).

No entanto, em pacientes com o coronavírus como MERS, estudos com interferão foram decepcionantes. Apesar dos impressionantes efeitos antivirais em culturas de células (Falzarano 2013), nenhum benefício convincente foi demonstrado em estudos clínicos em combinação com ribavirina (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2017).

No entanto, a inalação de interferão ainda é recomendada como uma opção nas diretrizes de tratamento chinesas COVID-19.

Dados clínicos: A Fase 2, multicêntrico, RCT aberto de Hong Kong randomizou 127 doentes com COVID-19 leve a moderado (mediana de 5 dias a partir do início dos sintomas) para receber lopinavir / r apenas ou uma combinação tripla consistindo de lopinavir / r , ribavirina e interferão (Hung 2020). Este ensaio indica que a combinação tripla pode ser benéfica quando iniciada precocemente. A terapia combinada foi administrada apenas em doentes com menos de 7 dias do início dos sintomas e consistiu em lopinavir / r, ribavirina (400 mg BID) e interferão beta-1b (1-3 doses de 8 Mio IE por semana). A terapia combinada levou a um tempo mediano significativamente mais curto para resultados negativos em esfregaço nasofaríngeo (7 versus 12 dias, $p = 0,01$) e outras amostras. A melhoria clínica foi significativamente melhor, com um tempo mais curto para o alívio completo dos sintomas e um menor tempo de internamento. Assim sendo, todas as diferenças foram motivadas pelos 76 doentes que iniciaram o tratamento menos de 7 dias após o início dos sintomas. Nestes pacientes, parece que o interferão fez a diferença. Até agora, este é o único RCT maior que mostra uma resposta virológica de um regime de medicamento específico.

Corticosteróides

Os corticosteróides são frequentemente usados, especialmente em casos graves. No maior estudo de coorte não controlado até à data de 1.099 doentes com COVID-19, um total de 19% foram tratados com corticosteróides, em casos graves quase metade de todos os pacientes (Guan 2020). No entanto, de acordo com as *guidelines* atuais da OMS, os esteróides não são recomendados fora dos ensaios clínicos.

Uma revisão sistemática de vários estudos observacionais da SARS (Stockman 2006) não produziu benefícios e vários efeitos adversos (necrose avascular, psicose, diabetes). No entanto, o uso de corticosteróides na COVID-19 ainda é muito controverso (Russell 2020, Shang 2020). Num estudo retrospectivo de 401 doentes com SARS, verificou-se que doses baixas reduzem a mortalidade e são capazes de encurtar o tempo de hospitalização de doentes críticos, sem causar infeção secundária e/ou outras complicações (Chen, 2006).

Num outro estudo retrospectivo envolvendo um total de 201 doentes com COVID-19, a metilprednisolona reduziu a mortalidade em doentes com SDRA (Wu 2020). Um grupo com 213 pacientes, postulou que um curto regime precoce de metilprednisolona em pacientes com a COVID-19 moderado a grave pode reduzir o aumento de mudança de tratamento hospitalar e melhorar os resultados clínicos

(Fadel 2020). Por outro lado, há fortes evidências de uma depuração viral tardia (Ling 2020), o que também foi observado com a SARS (Stockman 2006). Numa declaração de consenso da Sociedade Torácica Chinesa a 8 de fevereiro, os corticosteróides devem ser usados apenas com precaução, após cuidadosa consideração, em doses baixas ($\leq 0,5-1$ mg/Kg de metilprednisolona ou equivalente por dia) e, por último, mas não menos importante, numa duração o mais curta possível (≤ 7 dias) (Zhao 2020).

Famotidina

A famotidina é um antagonista do receptor da histamina-2 que suprime a produção de ácido gástrico. Possui um excelente perfil de segurança. Inicialmente, pensava-se que inibia a protease semelhante à 3-quimi tripsina (3CLpro), mas parece atuar mais como um modulador imunológico, por meio do seu antagonismo ou agonismo inverso da sinalização da histamina. Um estudo retrospectivo analisou 1.620 doentes, incluindo 84 doentes (5,1%) que receberam diferentes doses de famotidina nas 24 horas da admissão hospitalar (Freedberg 2020). Após o ajuste para as características basais do doente, o uso de famotidina permaneceu independentemente associado ao risco de morte ou intubação (razão de risco ajustada de 0,42, IC de 95% 0,21-0,85) e isso permaneceu inalterado após cuidadosa correspondência do score de propensão para equilibrar ainda mais as covariáveis. É importante ressaltar que não houve efeito protetor associado ao uso de IBP. O valor máximo de ferritina plasmática durante a hospitalização foi menor com famotidina, indicando que a droga bloqueia a replicação viral e reduz a tempestade de citocinas. Ensaios clínicos randomizados estão em curso.

Bloqueadores de citocinas

A hipótese de que suprimir a tempestade de citocinas com terapias anti-inflamatórias direcionadas à redução da interleucina-6 (IL-6), IL-1, ou mesmo fator de necrose tumoral TNF alfa, pode ser benéfico e levou a vários estudos em curso. É sugestivo que estratégias de bloqueio de interleucina podem melhorar o estado hiperinflamatório visto na COVID-19 grave. Uma revisão recente dessa estratégia, foi menos entusiástica e pediu cautela (Remy 2020). As tentativas anteriores de bloquear a tempestade de citocinas associada a outras infecções microbianas e a sepsis não tiveram sucesso e, em alguns casos, pioraram os resultados. Além disso, existe a preocupação de que a supressão do sistema imunitário inato e adaptativo para lidar com o aumento das concentrações de citocinas poderia permitir a replicação viral sem restrições, suprimir a imunidade adaptativa e atrasar os processos de recuperação. Há um reconhecimento crescente de que mecanismos imunossupressores potentes também são

prevalentes em tais pacientes. A seguir, discutiremos brevemente as evidências sobre os bloqueadores de citocinas.

Anakinra

Anakinra é um tratamento aprovado pela FDA para artrite reumatóide e doença inflamatória multissistêmica de início neonatal. É um antagonista do receptor de IL-1 humano recombinante que impede a ligação de IL-1 e bloqueia a transdução de sinal. Acredita-se que o Anakinra anule a resposta imunitária disfuncional na COVID-19 na fase hiperinflamatória e está atualmente a ser investigada em ensaios clínicos.

Dados clínicos: Algumas séries de casos relataram resultados encorajadores.

- Um estudo de Paris, comparando 52 pacientes “consecutivos” tratados com anakinra com 44 pacientes históricos. A admissão na UTI para ventilação mecânica invasiva ou óbito ocorreu em 25% dos pacientes do grupo anakinra e 73% dos pacientes do grupo histórico. O efeito do tratamento de anakinra permaneceu significativo na análise multivariada. São necessários ensaios controlados.
- Um estudo de *cohort* retrospectivo no Hospital San Raffaele em Milão, Itália, incluindo 29 pacientes com SDRA moderada a grave e hiperinflamação (proteína C reativa sérica, PCR ≥ 100 mg / L) que foram tratados com ventilação não invasiva e HCQ e lopinavir / r (Cavalli 2020). Aos 21 dias, o tratamento com altas doses de anakinra foi associado a reduções na PCR e melhorias progressivas na função respiratória em 21/29 (72%) pacientes.
- Outra pequena série de casos de pacientes criticamente doentes com linfocitose hemofagocítica secundária (sHLH) caracterizada por pancitopenia, hipercoagulação, lesão renal aguda e disfunção hepatobiliar. No final do tratamento, os pacientes da UTI tiveram menor necessidade de vasopressores e melhoraram significativamente a função respiratória. Embora 3/8 pacientes tenham morrido, a mortalidade foi menor do que a série histórica de pacientes com sHLH na sepse (Dimopoulos 2020).
- Melhoria clínica em três pacientes com leucemia aguda e pneumonia COVID-19 confirmada ou suspeita com síndrome hiperinflamatória com risco de vida (Dia 2020).

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o recetor da interleucina-6. Tocilizumab (RoActemra® ou Actemra®) é usado para artrite reumática e tem um bom perfil de segurança. Não há dúvida de que o TCZ deve ser reservado para doentes com doença grave que falharam com outras terapias.

No entanto, alguns relatos de caso sugeriram que o tratamento com bloqueio de IL-6 administrado para doenças autoimunes crônicas pode até prevenir o desenvolvimento da COVID-19 grave (Mihai 2020). A dose inicial deve ser de 4-8 mg / kg, com a posologia recomendada de 400 mg (infusão por mais de 1 hora). Ensaio controlados estão em curso (em 31 de maio, 46 ensaios em clinicaltrials.gov foram listados, entre eles 14 estudos de Fase III), bem como para sarilumabe (Kevzara®), outro antagonista do receptor de IL-6.

Dados clínicos: Existem algumas séries de casos não controlados, muitos que mostram um rápido alívio dos sintomas respiratórios em alguns doentes, bem como uma resolução da febre e redução da CRP após a administração de TCZ.

- 62 doentes consecutivos admitidos no Hospital Montichiari (Itália) com pneumonia relacionada à COVID-19 e insuficiência respiratória (mas sem necessidade de ventilação mecânica) receberam tocilizumabe quando o medicamento foi disponibilizado em 12 de março (Capra 2020). Os pacientes foram comparados com 23 pacientes “controle” admitidos antes de 13 de março, aos quais foi prescrita a terapia padrão (HCQ, lopinavir / r). Os pacientes que receberam TCZ apresentaram taxa de sobrevivência significativamente maior, mesmo após o ajuste para as características clínicas basais. Apenas dois de 62 pacientes do grupo TCZ e 11 de 23 no grupo de controle morreram. A função respiratória resultou em melhoria em 64,8% das observações em doentes com tocilizumabe que ainda estavam hospitalizados, enquanto 100% dos controles pioraram e necessitaram de ventilação mecânica.
- Entre 58 pacientes que receberam TCZ num centro em Barcelona, 8 (14%) morreram. Quase todos (98%) receberam pulsoterapia intravenosa com esteróides. Houve uma tendência de redução da mortalidade quando os esteróides foram administrados antes do TCZ (Campins 2020).
- Numa análise de regressão de Cox ajustada ao risco de 31 pacientes hiperglicêmicos e 47 normoglicêmicos com a COVID-19 grave, TCZ em pacientes hiperglicêmicos falhou em atenuar o risco de desfechos graves como fez em pacientes normoglicêmicos (Marfella 2020).
- Uso off-label em 45 pacientes (a maioria requer suplementação de oxigênio de alto fluxo ou ventilação invasiva) de Milão (Morena 2020). 14 morreram (27%). Da linha de base ao dia 7 após TCZ, no entanto, foi observada uma queda dramática da temperatura corporal e do valor de CRP com um aumento significativo na contagem de linfócitos (Morena 2020).

Siltuximab

Siltuximab (Sylvant®) é outro agente bloqueador anti-IL-6. No entanto, este anticorpo monoclonal quimérico tem como alvo a interleucina-6 diretamente e

não o receptor. O siltuximab foi aprovado para a doença de Castleman multicêntrica idiopática (iMCD). Nestes doentes, é bem tolerado.

Dados clínicos: Os primeiros resultados de um ensaio piloto na Itália (“ensaio SISCO”) mostraram resultados encorajadores. De acordo com os dados provisórios apresentados a 2 de abril dos primeiros 21 pacientes tratados com siltuximab e acompanhados por até sete dias, um terço (33%) dos pacientes experienciou uma melhoria clínica com uma necessidade reduzida de suporte de oxigénio e 43% dos pacientes viram a sua condição estabilizar-se, indicada por nenhuma alteração clinicamente relevante (McKee 2020).

Imunização passiva

Uma meta-análise de estudos observacionais sobre imunoterapia passiva para a SARS e a gripe grave indica uma diminuição na mortalidade, mas os estudos eram geralmente de baixa ou muito baixa qualidade e careciam de grupos de controlo (Mair-Jenkins 2015). Na MERS, foram discutidos plasma convalescente fresco congelado ou imunoglobulina de doentes recuperados (Zumla 2015, Arabi 2017). Doentes com SARS recuperados desenvolvem uma resposta de anticorpos neutralizantes contra a proteína *spike* viral (Liu 2006). Dados preliminares indicam que esta resposta também se estende ao SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), mas o efeito no SARS-CoV-2 foi um pouco mais fraco. Outros argumentaram que o soro convalescente humano poderia ser uma opção para a prevenção e tratamento da doença COVID-19 rapidamente disponível quando houver um número suficiente de pessoas que recuperaram e que possam doar soro contendo imunoglobulinas (Casadevall 2020).

Recentemente, foi publicada uma visão geral sobre as evidências atuais de benefício, considerações reguladoras, fluxo de trabalho logístico (recrutamento de doadores, etc.) e ensaios clínicos propostos (Bloch 2020). A terapia imunológica passiva parece ser relativamente segura. No entanto, uma consequência não intencional de receber plasma convalescente ou globulinas pode ser que os recetores não desenvolvam a sua própria imunidade, colocando-os em risco de reinfeção. Outras questões que devem ser abordadas na prática clínica (Kupferschmidt 2020) são o suprimento de plasma (pode se tornar um desafio), consistência (concentração diferente) e riscos raros, mas relevantes (lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, em que os anticorpos transferidos danificam os vasos sanguíneos pulmonares ou sobrecarga circulatória associada à transfusão).

Dados clínicos: até agora, nenhum grande ensaio clínico controlado na COVID-19 foi publicado. Existem pequenas séries de casos:

- Em 5 doentes gravemente doentes com a COVID-19 e ARDS, a administração de plasma convalescente foi seguida por melhoria do seu estado clínico (Shen 2020). Todos os 5 doentes estavam a receber ventilação mecânica no momento do tratamento e todos haviam recebido agentes antivirais e metilprednisolona.
- Noutro estudo piloto, uma dose única (200 mL) de plasma convalescente foi administrada a 10 pacientes (9 tratados com umifenovir, 6 com metilprednisolona, 1 com remdesivir). Em todos os 7 pacientes com viremia, o RNA sérico da SARS-CoV-2 diminuiu para um nível indetetável em 2-6 dias (Duan 2020). Enquanto isso, os sintomas clínicos e os critérios paraclínicos melhoraram rapidamente - em três dias.
- Em 25 pacientes com COVID-19 grave e / ou com risco de vida inscritos em Houston, o plasma convalescente era seguro. No dia 14 pós-transfusão, 19 (76%) pacientes tiveram uma melhora de pelo menos 1 ponto no estado clínico e 11 receberam alta (Salazar 2020).
- Não se atrase: de 6 doentes com insuficiência respiratória que receberam plasma convalescente numa mediana de 21 dias após a primeira deteção de eliminação viral, todos testaram RNA negativo em 3 dias após a infusão. No entanto, 5 morreram (Zeng 2020).

Em 26 de março, o FDA aprovou o uso de plasma de pacientes recuperados para tratar pessoas gravemente doentes com a COVID-19 (Tanne 2020). Agora é hora de estudos maiores e controlados.

Anticorpos monoclonais

Enquanto todas as outras terapias falharem ou tiverem apenas efeitos modestos, os anticorpos neutralizantes monoclonais são a esperança para um futuro próximo. Não há dúvida de que anticorpos com alta e ampla capacidade de neutralização, muitos deles direcionados ao domínio de ligação ao recetor (RBD) do SARS-CoV-2, são candidatos promissores para tratamento profilático e terapêutico. Por outro lado, estes anticorpos também precisam passar por todas as fases dos programas de testes de ensaios clínicos, o que leva tempo. A segurança e a tolerabilidade, em particular, são questões importantes. A produção de grandes quantidades também pode causar problemas. Nenhum anticorpo foi testado em humanos até ao momento. No entanto, alguns são muito promissores. Artigos principais:

- O primeiro relato de um anticorpo monoclonal humano que neutraliza o SARS-CoV-2 (Wang 2020). O 47D11 liga-se a um epítipo conservado no pico RBD, explicando a sua capacidade de neutralizar de forma cruzada o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, usando um mecanismo que é

independente da inibição da ligação ao recetor. Este anticorpo pode ser útil para o desenvolvimento de testes de deteção de antígenos e ensaios sorológicos visando SARS-CoV-2.

- Estudo fantástico que identifica 14 anticorpos neutralizantes potentes por sequenciação de RNA de célula B única de alto rendimento de 60 pacientes convalescentes (Cao 2020). O mais potente, BD-368-2, exibiu um IC50 de 15 ng / mL contra SARS-CoV-2. Este anticorpo apresentou forte eficácia terapêutica e profilática em ratos, o epítipo sobrepõe-se ao local de ligação ECA2. É hora de ir para a clínica!
- Isolamento e caracterização de 206 anticorpos monoclonais específicos para RBD derivados de células B individuais de oito indivíduos infetados com SARS-CoV-2. Alguns anticorpos mostraram potente atividade de neutralização anti-SARS-CoV-2 que se correlaciona com sua capacidade competitiva com ECA2 para ligação a RBD (Ju 2020).
- Quatro anticorpos monoclonais de origem humana foram isolados de um paciente convalescente, todos com capacidade de neutralização. B38 e H4 bloquearam a ligação entre a proteína S do vírus RBD e o receptor celular ECA2. Um ensaio de competição indica seus diferentes epítipos no RBD. Em um modelo de camundongo, ambos os anticorpos reduziram os títulos de vírus nos pulmões infectados. A estrutura do complexo RBD-B38 revelou que a maioria dos resíduos no epítipo se sobrepõem à interface de ligação RBD-ECA2, explicando o efeito de bloqueio e capacidade de neutralização (Wu 2020).

Perspetiva

Espera-se que os sistemas de saúde locais possam suportar o surto atual e que, pelo menos, algumas das opções apresentadas nesta visão geral apresentem resultados positivos ao longo do tempo. Também é importante que nesta situação difícil, apesar da grande pressão, os princípios básicos do desenvolvimento e pesquisa de medicamentos, incluindo o reaproveitamento, não sejam abandonados.

Quatro opções diferentes, nomeadamente, o lopinavir/r, isoladamente e em combinação com interferão, remdesivir e (hidroxi)cloroquina, serão testadas no estudo SOLIDARITY lançado a 18 de março pela OMS. Os resultados deste ensaio pragmático de larga escala irão gerar os dados robustos de que precisamos, para mostrar quais os tratamentos que são mais eficazes (Sayburn 2020).

Então, nos tempos sombrios atuais, quais são as melhores opções para oferecer aos doentes? Atualmente, não há evidências de ensaios clínicos controlados para

recomendar um tratamento específico para a infecção por coronavírus SARS-CoV-2. As diretrizes não ajudam, especialmente aquelas que concluem que as evidências são insuficientes e que “todos os pacientes devem ser tratados em estudos randomizados controlados”. Além disso, no dia de sua publicação, muitas diretrizes estão desatualizadas. No entanto, após revisar todos os estudos até 31 de maio, recomendamos a revisão das seguintes opções de tratamento, considerando a gravidade da doença:

Hospital, COVID-19 grave

- Na clínica, use remdesivir se disponível e o mais rápido possível
- Em pacientes com COVID-19 grave, considere tocilizumabe, anakinra e corticosteroides (curto)

Ambulatório, COVID-18 leve a moderado

- Infusões diárias de remdesivir não são viáveis (e não serão aprovadas)
- HCQ e CQ não devem mais ser usados (muitos efeitos colaterais)
- Lopinavir ainda é uma opção (inútil), mas as interações e os efeitos colaterais gastrointestinais devem ser considerados
- Famotidina: por que não? O dano potencial parece ser limitado
- O interferon pode funcionar, se administrado precocemente (o uso ideal não está claro)

References

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** *mBio.* 2018 Mar 6;9(2). PubMed: <https://pubmed.gov/29511076>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** *N Engl J Med.* 2017 Feb 9;376(6):584-594. PubMed: <https://pubmed.gov/28177862>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMs1408795>
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** *Clin Infect Dis.* 2019 Jun 25. PubMed: <https://pubmed.gov/31925415>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 13:105944. PubMed: <https://pubmed.gov/32179150>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- Bartirolo M, Borchi B, Botta A, et al. **Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Transpl Infect Dis.* 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279418>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/tid.13286>
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. **Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report.** *NEJM* 2020, May 22. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>

- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** BMC Infect Dis. 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: <https://pubmed.gov/30012113>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32254064>. Full-text: <https://doi.org/1387454>
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. **Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):23. PubMed: <https://pubmed.gov/32330277>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.** N Engl J Med 2020, June 3. Full-text: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638>
- Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** www.Livescience.com
- Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. **Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients.** PubMed: <https://pubmed.gov/32456769>. Full-text: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=15835>
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187464>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Cao Y, Sui B, Guo X, et al. **Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells.** Cell 2020, May 17, 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025>
- Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et al. **Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia.** Eur J Intern Med. 2020 May 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32405160>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>
- Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167489>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. **Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyper-inflammation: a retrospective cohort study.** Lancet Rheumatol 2020. doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2. Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext)
- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.** Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406 PubMed: <https://pubmed.gov/14660806>. Full-text: <https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm>
- Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: <https://pubmed.gov/28466096>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

- Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience.** *Chest.* 2006 Jun;129(6):1441-52. PubMed: <https://pubmed.gov/16778260>. Full-text: <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>
- Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates.** *F1000Res.* 2020 Feb 21;9:129. PubMed: <https://pubmed.gov/32194944>. Full-text: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. **QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin.** *Heart Rhythm.* 2020 May 11:S1547-5271(20)30435-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32407884>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014>
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** *Thorax.* 2004 Mar;59(3):252-6. PubMed: <https://pubmed.gov/14985565>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome.** *Nat Microbiol.* 2016 Nov 28;2:16226. PubMed: <https://pubmed.gov/27892925>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226>
- Day JW, Fox TA, Halsey R, Carpenter B, Kottaridis PD. **IL-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement.** *Br J Haematol.* 2020 May 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32438450>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/bjh.16873>
- De Meyer S, Bojkova D, Cinati J, et al. **Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2.** doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20052548>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** *Antiviral Res.* 2018 May;153:85-94. PubMed: <https://pubmed.gov/29524445>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** *J Infect.* 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32171872>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. **Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Cell Host and Microbe* 2020, May 14. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.007>
- Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection.** *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246834>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- Duan K, Liu B, Li C, et al. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** *PNAS* 2020, April 6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** *Life Sci.* 2020 May 1;248:117477. PubMed: <https://pubmed.gov/32119961>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. **Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 19:ciaa601. PubMed: <https://pubmed.gov/32427279>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** *Nat Med.* 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed: <https://pubmed.gov/24013700>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- Fan J, Zhang X, Liu J, et al. **Connecting hydroxychloroquine in vitro antiviral activity to in vivo concentration for prediction of antiviral effect: a critical step in treating COVID-19 patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 May 21:ciaa623. PubMed: <https://pubmed.gov/32435791>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa623>
- FDA. Fact sheet for health care providers. **Emergency use authorization (EUA) of Remdesivir. (GS-5734™).** <https://www.fda.gov/media/137566/download>

- Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. **Famotidine Use is Associated with Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study.** *Gastroenterology*. 2020 May 21:S0016-5085(20)34706-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32446698>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053>
- Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73. PubMed: <https://pubmed.gov/32074550>. Full-text: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. PubMed: <https://pubmed.gov/32205204>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. **Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.** *N Engl J Med*. 2020 May 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32379955>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
- Goldman JD, Lye DC, Hui DS, et al. **Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19.** May 27, 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
- Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, et al. **Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients.** *J Antimicrob Chemother*. 2020 May 22:dkaa195. PubMed: <https://pubmed.gov/32443151>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa195>
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32275812>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. **COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients.** *Infection*. 2020 May 11:1-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32394344>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z>
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. **Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review.** *Annals of Internal Medicine* 27 May 2020. Full-text: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2496>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell*. 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. **Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study.** *Lancet Rheumatol* 2020, May 29, 2020. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. **Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial.** *Lancet*. 2020 May 8:S0140-6736(20)31042-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32401715>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
- Ji Y, Ma Z, Poppelbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** *Lancet Glob Health*. 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Jin Z, Du X, Xu Y, et al. **Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors.** *Nature*. 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32272481>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection.** *Nature*. 2020 May 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32454513>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>

- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** *J Virol.* 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: <https://pubmed.gov/22496216>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Kim AH, Sparks JA, Liew JW. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** *Ann Intern Med* 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1223>
- Kupferschmidt K. **Scientists put survivors' blood plasma to the test.** *Science* 29 May 2020: Vol. 368, Issue 6494, pp. 922-923. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6494.922>
- Ledford H. **Chloroquine hype is derailing the search for coronavirus treatments.** *Nature Medicine*, 24 April 2020. Full-text <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01165-3>
- Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. **Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study.** *Clin Microbiol Infect.* 2020 Apr 25:S1198-743X(20)30234-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32344167>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.026>
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. **Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients.** *Chin Med J (Engl).* 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32118639>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** *J Infect Dis.* 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Marfella R, Paolisso P, Sardu C, et al. **Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients.** *Diabetes Metab.* 2020 May 21:S1262-3636(20)30082-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32447102>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.005>
- McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** 2nd April 2020. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *Lancet.* 2020 Mar 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32192578>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mihai C, Dobrota R, Schroder M, et al. **COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD.** *Ann Rheum Dis.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32241792>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
- Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. **Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy.** *Eur J Intern Med.* 2020 May 21:S0953-6205(20)30196-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32448770>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.011>
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. **Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV.** *Chembiochem.* 2020 Mar 2;21(5):730-738. PubMed: <https://pubmed.gov/32022370>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- NIH. **NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19.** Press release. <https://www.niaid.nih.gov/>. Full-text: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/25278221>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)

- Park A, Iwasaki A. **Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19.** *Cell Host Microbe* 2020, May 27. Full-text: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931312820302900>
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. **Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.** *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):42-46. PubMed: <https://pubmed.gov/30240813>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>
- PR Press release. **Favipiravir.** <https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html>
- Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **Baricitinib - a januae kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19.** *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr 4:105967. PubMed: <https://pubmed.gov/32259575>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967>
- Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, et al. **Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis.** *Lancet Respir Med.* 2020 Apr 28:S2213-2600(20)30217-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32444269>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30217-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30217-4)
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: <https://pubmed.gov/32032529>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Rome BN, Avorn J. **Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289216>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457>
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. **Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.** *JAMA.* 2020 May 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32392282>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: <https://pubmed.gov/32043983>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. **Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma.** *Am J Pathol.* 2020 May 27:S0002-9440(20)30257-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32473109>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.05.014>
- Sayburn A. **Covid-19: trials of four potential treatments to generate “robust data” of what works.** *BMJ.* 2020 Mar 24;368:m1206. PubMed: <https://pubmed.gov/32209549>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1206>
- Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. **Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Ann Intern Med.* 2020 May 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32422065>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1550>
- Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. **IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.** *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul;70(7):2129-32. PubMed: <https://pubmed.gov/25900158>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. **On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia.** *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):683-684. PubMed: <https://pubmed.gov/32122468>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).** *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):10-18. PubMed: <https://pubmed.gov/32134278>. Full-text: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** *Sci Transl Med.* 2017 Jun 28;9(396). PubMed: <https://pubmed.gov/28659436>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** *Nat Commun.*

- 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: <https://pubmed.gov/31924756>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** JAMA. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32219428>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shiraki K, Daikoku T. **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections.** Pharmacol Ther. 2020 Feb 22;107512. PubMed: <https://pubmed.gov/32097670>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32113509>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. **SARS: systematic review of treatment effects.** PLoS Med. 2006 Sep;3(9):e343. PubMed: <https://pubmed.gov/16968120>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.** BMJ. 2020 May 14;369:m1849. PubMed: <https://pubmed.gov/32409561>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** BMJ. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: <https://pubmed.gov/32217555>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. **Of chloroquine and COVID-19.** Antiviral Res. 2020 Mar 5;177:104762. PubMed: <https://pubmed.gov/32147496>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Wang C, Li W, Drabek D, et al. **A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection.** Nat Commun. 2020 May 4;11(1):2251. PubMed: <https://pubmed.gov/32366817>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y>
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271. PubMed: <https://pubmed.gov/32020029>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** April 29, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9). [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
- WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32167524>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32205092>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220033>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Wu Y, Wang F, Shen C, et al. **A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2.** Science 13 May 2020. eabc2241. Full-text: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/05/12/science.abc2241?rss=1>

- Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** chinaXiv:202003.00026v1
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32150618>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. **Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients.** J Infect Dis. 2020 Apr 29. PubMed: <https://pubmed.gov/32348485>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>
- Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. **Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):183-184. Full-text: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19.** J Infect. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32283143>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. **Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections.** Int J Infect Dis. 2015 Nov;40:71-4. PubMed: <https://pubmed.gov/26365771>. Full-text: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: <https://pubmed.gov/32035018>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

Notes

Notes

Notes

Notes