

Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19

22 de abril de 2020

Este documento tem como propósito apresentar, de forma resumida e clara, alguns aspectos clínicos, terapêuticos e epidemiológicos sobre o novo Coronavírus (SARS-Cov-2), que produz uma doença denominada COVID-19, e vem causando uma pandemia que preocupa toda a humanidade, em função da alta transmissibilidade do seu agente, velocidade de disseminação, elevada incidência e gravidade. O objetivo é disponibilizar alguns aspectos considerados relevantes e de interesse para a população e profissionais de saúde e ir atualizando, diariamente, para incluir os avanços científicos que vêm sendo alcançados em todo o mundo, publicados em periódicos revisados por pares e também incluir informações de interesse oriundas de outras fontes fidedignas. Além disso, também serão incluídas orientações emanadas pelas Agências Nacionais e Internacionais de Saúde Pública. Este é um documento dinâmico e será atualizado ao longo da pandemia.

Aspectos clínicos e epidemiológicos

1.1 Agente etiológico

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 é um vírus, possivelmente, relacionado a duas espécies de coronavírus de morcegos. É um vírus com elevado poder de disseminação. Causa uma doença, a COVID-19, que se manifesta com febre, sinais e sintomas respiratórios, similares a da gripe sazonal. Seu principal modo de transmissão é pessoa a pessoa, através das gotículas de saliva. Assim, contato com secreções e excreções respiratórias veiculadas por espirro, tosse, contato pessoal direto ou próximo a pessoas infectadas, e com objetos contaminados (fômites) quando levados à boca, nariz e olhos têm que ser evitados, para impedir a transmissão (WHO 2020a).

1.2 Incubação

Embora ainda não esteja bem estabelecido, tem-se observado que o período de incubação do vírus varia de 4 a 14 dias, sendo que a maioria dos casos ocorre nos primeiros quatro a cinco dias após a exposição (Chan et al. 2020; Guan et al. 2020; K. Liu et al. 2020).

Estudo de modelagem matemática (que tenta prever a progressão da doença), incluindo 181 casos chineses confirmados, estimou que os sintomas se desenvolveriam em 2,5% dos indivíduos infectados após 2,2 dias e, em 97,5% destes, em 11 dias (Lauer et al. 2020). O período médio de incubação neste estudo foi de 5,1 dias.

1.3 Níveis de gravidade

A infecção sintomática pode variar de leve a grave, sendo que a maioria dos indivíduos não apresenta manifestações graves (Q. Li et al. 2020; Bajema et al. 2020; Chan et al. 2020; Huang et al. 2020a; K. Liu et al. 2020; Wang et al. 2020; Yang et al. 2020). O relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, que incluiu aproximadamente 44.500 casos confirmados, apontou as seguintes estimativas para casos hospitalares (Z. Wu and McGoogan 2020): (A) pneumonia leve 81%, dispnéia; (B) hipóxia ou > 50% de comprometimento pulmonar em 24-48h em 14%; e (C) insuficiência respiratória, choque ou falência múltipla de órgãos em 5% dos casos.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a taxa de letalidade de COVID-19 variou de 5,8% em Wuhan a 0,7% no restante da China (WHO 2020d). Casos fatais ocorreram em sua maioria entre idosos e/ou pessoas portadores de comorbidades, tais como doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, hipertensão e câncer (Z. Wu and McGoogan 2020; Zhou et al. 2020).

A proporção de infecções graves ou fatais tem se mostrado diferente entre países. Por exemplo, na Itália 12%, de todos os casos detectados de COVID-19 e 16% de todos os pacientes hospitalizados necessitam de UTI, com taxa de letalidade de 5,8% em meados de março (Grasselli, Pesenti, and Cecconi 2020), enquanto, neste mesmo período na Coreia do Sul, este indicador foi de 0,9% (KCDC 2020). Observe-se que houve diferença nas características dessas populações, pois, na Itália, a idade média dos indivíduos acometidos pela doença foi de 64 anos e, na Coreia, esta média foi de 40 anos. Além disso, a Coreia assumiu precocemente uma

política de testagem massiva dos indivíduos, não se restringindo àqueles internados (Kwon et al. 2020).

1.4 Idade

Todos os indivíduos, apesar da idade, podem ser infectados pelo SARS-CoV-2 e apresentar a síndrome respiratória aguda. Entretanto, pessoas de meia-idade e idosos são os mais afetados por esta síndrome.

A idade média dos hospitalizados pelo COVID-19 na China variou de 49 a 56 anos em três estudos (Bajema et al. 2020; Huang et al. 2020a; N. Chen et al. 2020a). No relatório do centro de prevenção de doenças deste país, que incluiu 44.000 infecções confirmadas, 87% dos pacientes tinham 30-79 anos (Z. Wu and McGoogan 2020). Quanto mais velhos, maior a mortalidade, com taxa de letalidade de 8 a 15% entre as pessoas de 70 a 80 anos.

Até o momento, a infecção sintomática em crianças se mostra incomum. Nas que apresentaram manifestações clínicas, geralmente, os sintomas foram leves. Tomando novamente como exemplo o relatório Chinês, apenas 2% das infecções ocorreram em pessoas com menos de 20 anos (Z. Wu and McGoogan 2020). De modo semelhante, na Coreia do Sul, 6,3% das infecções ocorreram entre menores de 20 anos (KCDC 2020). Dados sobre a infecção entre crianças e adolescentes ainda são escassos.

1.5 Infecções assintomáticas

Há descrição de casos de portadores do vírus que não apresentam sintomas (Q. Li et al. 2020), como ocorre na maioria das infecções virais, mas a frequência destas ocorrências ainda precisa ser estabelecida.

Dados preliminares de um navio de cruzeiro, o Diamond Princess em Yokohama, no qual todos os sujeitos foram testados para COVID-19, revelaram que 17% da população a bordo apresentou resultado positivo em 20/02/2020 e que cerca de metade dos 619 indivíduos comprovadamente infectados eram assintomáticos (NIID 2020). Este achado é importante na medida em que indivíduos assintomáticos podem se constituir em fontes de infecção, influenciando o curso e a magnitude da epidemia.

2 Manifestações clínicas

2.1 Como começa

Os sintomas principais são sistêmicos (febre, fadiga, mialgias dentre outros) e respiratórios (tosse, dispneia, escarros, congestão nasal), há também algumas manifestações do trato gastrointestinal (anorexia, náusea, vômitos e/ou diarreia). As manifestações cutâneas são relativamente raras e não foram muito investigadas até então (Recalcati 2020).

Como sinalizado no quadro a seguir, a febre representa o sintoma mais frequente nos pacientes acometidos e uma grande diferença com a gripe sazonal encontra-se na raridade ou ausência completa de rinorreia ou secreções nasais. Já que acomete principalmente o trato respiratório, fadiga, tosse, escarro e dispnéia são sintomas relativamente frequentes.

A frequência de sintomas em indivíduos hospitalizados na China revelou (Huang et al. 2020a; Guan et al. 2020, Zhou et al. 2020):

Sintoma	Frequência
Febre	99%-88,6%
Fadiga	70%-23%
Tosse	79-59%
Anorexia (perda de apetite)	40%
Mialgias	35-15%
Escarro	33%
Dispnéia	31-18,7%
Cefaléia	13,6%
Congestão nasal	4,8%
Conjuntivite	0,8%

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma complicação grave da pneumonia devida ao COVID-19. Investigação incluindo 138 pacientes mostrou que a SDRA ocorreu em 20% dos casos, dos quais 12,3% exigiram ventilação mecânica (Huang et al. 2020). Outra investigação, envolvendo 201 pacientes, mostrou que 41% desenvolveram SDRA. Idosos com diabetes e hipertensão foram mais associados a esta síndrome (C. Wu et al. 2020).

Dados preliminares sobre COVID-19 do estado de Washington, o primeiro a ser afetado nos Estados Unidos, complementam estes resultados. Ventilação mecânica foi necessária em 71% dos casos hospitalizados. Os autores incluíram apenas 21 casos, com média de idade de 70 anos, dos quais 53% desenvolveram SDRA, dentro de 72 horas. Além da SDRA, também observaram cardiomiopatia em 33% destes pacientes (Arentz et al. 2020).

Finalmente, a tomografia computadorizada (CT) de tórax é de grande utilidade por demonstrar o grau de comprometimento pulmonar. Nos pacientes de Wuhan com COVID-19 e pneumonia, a CT evidenciou áreas de consolidação lobulares e subsegmentares múltiplas bilaterais. Em pacientes não internados em UTI, achados representativos da CT foram: opacidade bilateral em vidro fosco e áreas subsegmentares de consolidação (Huang et al. 2020b). No entanto, embora a CT tenha elevada sensibilidade, apresenta baixa especificidade para identificação da COVID-19. A baixa especificidade é esperada, dado que numerosas outras condições apresentam as mesmas alterações na imagem da CT (Ai et al. 2020), mas se trata de instrumento importante quando contrastado com a evolução clínica.

3 Diagnóstico etiológico

O padrão ouro para o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 é a detecção do ácido nucléico viral através do teste de reação em cadeia da polimerase (PCR). O teste é comumente realizado nas secreções da orofaringe e nasofaringe, no escarro, lavado broncoalveolar, sangue e em outros fluidos corporais. A OMS desenhou e distribuiu os “primers” necessários para os primeiros testes, baseados na reação da transcrição reversa seguida de PCR (RT-PCR) tão logo a sequência viral foi identificada. Este método tem sido amplamente utilizado para o diagnóstico precoce da infecção.

Países que realizaram testagem massiva da população, a exemplo da Coreia do Sul, Singapura e Alemanha, conseguiram diminuir o número de óbitos relacionados ao COVID-19. No entanto, os testes de RT-PCR têm protocolos de alta complexidade, e precisam ser realizados em

laboratórios centrais, pois requerem equipes treinadas e equipamentos de elevado custo. Embora o tempo necessário para realizar o teste RT-PCR seja de 4 a 6 horas, pode ser necessário mais de 24 horas entre a recepção da amostra e a emissão do resultado. Além disso, têm sido relatados resultados falso-negativos em pacientes com quadros altamente suspeitos de COVID-19 (Winichakoon et al. 2020; J. Wu et al. 2020).

Faz-se necessário, urgentemente, de se dispor de alternativas de diagnóstico específico rápido, mas que sejam confiáveis, para ser amplamente aplicável nas unidades de atendimento dos pacientes. Este é um instrumento importante para auxiliar na tomada de decisão dos encaminhamentos clínicos indicados, de forma rápida e mais efetiva. Alguns testes rápidos (que podem ser realizados em 10 a 30 minutos) foram selecionados pela OMS como possíveis candidatos (Quadro) (Sheridan 2020). Estes ensaios são, na sua maioria, baseados na detecção de anticorpos (IgM e IgG) dirigidos contra as proteínas do SARS-CoV-2 (destacados em cinza). Testes rápidos híbridos baseados na detecção de antígenos virais (através de métodos de biologia molecular) e imunoenaios estão em desenvolvimento (destacados em rosa).

Quadro: Testes rápidos comerciais selecionados para o SARS CoV-2*

Fabricante	Teste	Descrição	Status
Guangzhou Wondfo Biotech (Guangzhou, China)	Wondfo SARS-CoV-2 antibody test	Imunoenensaio de fluxo lateral, detecta anticorpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2 em 15 minutos	National Medical Products Administration EUA na China; certificado CE na Europe
Innovita Biological Technology	SARS-CoV-2 antibody assay	Imunoenensaio de fluxo lateral, detecta anticorpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2 em 15 minutos	National Medical Products Administration EUA na China
Jiangsu Medomics Medical Technologies (Nanjing, China)	SARS-CoV-2 rapid combined IgM/IgG antibody test kit	Imunoenensaio de fluxo lateral, detecta anticorpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2 em 15 minutos	Em distribuição
Mammoth Biosciences	SARS-CoV-2 DETECTR	Ensaio de fluxo lateral de 30-minutos	Em validação

Pharmact (Berlin)	SARS-COV-2 Rapid Test	Teste rápido de 20 minutos para detecção de anticorpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2	Certificado CE, em distribuição
Snibe Diagnostic (Shenzhen, China)	MAGLUMI 2019-nCoV IgM/IgG kit	Teste rápido para laboratórios centrais que utilizam o sistema automatizados de quimioluminescência MAGLUMI	Certificado CE em 19 de fevereiro 2020
Sona Nanotech (Halifax, Nova Scotia)	Rapid SARS-CoV-2 antigen detection test	Teste de fluxo lateral de triagem para o domínio S1 da proteína SARS-CoV-2 S1	Ensaio e testes em andamento pela GE Healthcare Life Sciences
Sherlock Biosciences, Cepheid	Rapid CRISPR-based tests for SARS-CoV-2 and other pathogens	Combina o teste de detecção de ácidos nucleicos das enzimas Cas 12 e 13 (SHERLOCK) com os equipamentos de processamento Cepheid's GeneXpert	Prova de conceito de uma aliança para o desenvolvimento de produtos em doenças infecciosas
Zhejiang Orient Gene Biotech (Zhejiang, China)	COVID-19 IgG/IgM Rapid Test	Ensaio imunocromatográfico em fase sólida	Aytu Bioscience sublicenciou os direitos de distribuição nos US da L.B. Resources (Hong Kong) e planeja obter EUA; certificado CE
Biomerica	Rapid POC IgM/IgG antibody test	Imunoensaio de fluxo lateral	Amostras em distribuição, aguardando aprovação EUA do FDA.

Caspr Biotech	Ultrasensitive, rapid, and portable coronavirus SARS-CoV-2 sequence detection	Baseado na CRISPR-Cas12	Avaliação da prova de princípio
Sugentech (Daejeon, South Korea)	SGTi-flex COVID-19 IgM/IgG	Imunoensaio de fluxo lateral, detecta anticorpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2 em 10 minutos	Certificado CE
Cepheid	Xpert Xpress SARS-CoV-2	Teste rápido de PCR que utiliza o Sistema GenXpert – resultado em duas horas após a coleta	Recebeu autorização EUA do FDA
Xiamen AmonMed Biotechnology (Fujian, China),	COVID-19 IgM/IgG test kit (Colloidal gold)	Imunoensaio de fluxo lateral, detecta anticorpos IgM e IgG dirigidos contra SARS-CoV-2 em 10 minutos	Certificado CE

EUA = emergency use authorization (autorização de uso emergencial)

Fonte: Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. Sheridan, C. News 23 March 2020. Nature Biotechnology, doi:10.1038/d41587-020-00010-2

*Não encontramos estudos de Validação (Sensibilidade, Especificidade, Valores preditivos) para estes testes.

Os testes de detecção de anticorpos (imunoensaios) podem informar sobre a exposição prévia ao vírus (presença de IgG) ou evidenciam uma infecção aguda (IgM). Porém, a resposta imune específica é detectável em média 5-10 dias após a exposição ao patógeno. Por outro lado, a presença do vírus pode ser detectada até 5-6 dias do início dos sintomas e pode persistir por períodos superiores a 10 dias em pacientes com formas graves de COVID-19 (Y. Liu et al. 2020). Assim, por detectarem mais precocemente as infecções, entende-se que no curso da epidemia os testes que identifiquem a presença dos antígenos do SARS-CoV-2 são muito mais úteis por poder orientar a indicação de isolamento dos indivíduos infectados, sintomáticos ou

assintomáticos, contribuindo de modo expressivo para a redução da disseminação do vírus. Por outro lado, a identificação de pessoas com imunidade adquirida, e em especial de populações com elevada imunidade de grupo, devido à intensa exposição ao agente, evidenciada pela demonstração de anticorpos específicos, é da maior importância para definir medidas de suspensão progressiva de distanciamento social e retorno às atividades econômicas e sociais. O Brasil adquiriu o teste rápido Wondfo SARS-CoV-2 antibody test e está distribuindo para as Secretarias de Saúde dos estados. O uso será liberado imediatamente após Teste de Validação que está sendo conduzido no INCQS/Fiocruz.

4 Tratamento

4.1 Local de atendimento

4.1.1 Assistência domiciliar

Pacientes com infecção leve podem ser tratados em domicílio (WHO 2020d; 2020b; CDC 2020), tendo-se como principal objetivo prevenir transmissão para outros indivíduos. Para os casos com sintomas leves, indica-se o isolamento domiciliar, o uso de máscara facial na presença de outra pessoa em qualquer ambiente (sala, quarto, carro, etc.) e a desinfecção de todas as superfícies de contato.

Indivíduos assintomáticos, mas confirmados para COVID-19, devem ficar em isolamento domiciliar por 14 dias desde o momento do teste positivo, mesmo que persista assintomático. Ademais, por medida de precaução, qualquer pessoa que teve contato com paciente confirmado para COVID-19, mesmo que não seja testada, deve permanecer isolada durante 14 dias, período máximo de incubação da doença.

Essas são medidas baseadas na hipótese de que a transmissão é mais intensa no início dos sintomas, ou pouco antes do aparecimento dos sintomas, o que ainda não foi cientificamente comprovado. Esta hipótese se baseia na experiência com epidemias passadas produzidas por outros vírus respiratórios.

4.1.2 Assistência hospitalar

Alguns pacientes evoluem para quadros mais graves e estes precisam de tratamento no hospital, que consiste em garantir o controle dos dados vitais, já que não há, no momento, medicação disponível com efeito específico contra o SARS-CoV-2. Se você é profissional de saúde, por favor, encontre maiores detalhes em links no final deste documento.

Pacientes com quadro grave comumente necessitam de oxigenação. Fontes de oxigênio de alto fluxo e ventilação não-invasiva têm sido utilizadas com base em experiências passadas com epidemias de gripes, mas ainda não foram avaliadas na epidemia atual. Note que estas abordagens geram aerossóis e requerem isolamento.

Casos ainda mais graves evoluem com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), denominação que se refere ao acúmulo de líquidos nos pulmões e que pode acontecer em diversas patologias. Quando o paciente com COVID-19 apresentar esta síndrome, a intubação com ventilação mecânica é comumente necessária.

4.1.3 Anti-inflamatórios não-esteroides - AINEs (comuns) e esteroides

Há informações conflitantes acerca do uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Um autor sugeriu que pode haver impacto negativo quando administrado na fase inicial da doença (Day 2020), mas a OMS não restringe seu uso (WHO, 2020a). A preocupação com o uso específico do Ibuprofeno se dá devido ao efeito negativo de AINEs sobre a imunidade dos indivíduos.

Nas epidemias da síndrome respiratória no Oriente Médio (MERS-CoV) e síndrome respiratória aguda grave (SARS), os glicocorticoides foram utilizados no tratamento em alguns lugares. Não houve evidência de melhora dos pacientes que usaram estas substâncias, portanto, não vêm sendo recomendados nesta epidemia para casos confirmados com sintomas leves. Entretanto, quando a SDRA se estabelece, alguns protocolos de tratamento intensivo incluem esta terapêutica. Ver Protocolos mais detalhados em item específico deste documento.

4.2 Moléculas e produtos promissores para tratamento da COVID-19

Até a publicação deste documento, não existia nenhuma molécula registrada em Agências Reguladoras para tratamento específico da COVID-19, infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2. A literatura apresenta vários artigos em revistas científicas, geralmente revisado por pares, os quais relatam resultados promissores para algumas moléculas que ainda carecem de solidez científica. Estão sendo elaborados numerosos protocolos de pesquisa sobre este tema, alguns já se encontram em andamento.

Cabe ressaltar que os maiores esforços estão sendo dedicados para verificar e testar moléculas e produtos que já são usadas para tratamento de outras condições patológicas.

4.2.1 Cloroquina e hidroxicloroquina

Mais recentemente, diversos estudos com diferentes abordagens metodológicas, buscaram esclarecer o papel do uso da cloroquina/hidroxicloroquina nos pacientes com COVID-19 (BRASIL, 2020a, b).

Uma revisão sistemática analisou 33 ensaios clínicos realizados nos EUA e China, bem como outros 6 estudos profiláticos sobre uso da cloroquina e hidroxicloroquina. Os ensaios de tratamento incluíram 12.894 indivíduos, e os de profilaxia 45.400, não havendo registro das dosagens dos medicamentos em todos os estudos. Os autores concluem que deve haver um equilíbrio entre o risco-benefício para inclusão destes medicamentos, visto que ainda são necessários mais estudos para confirmar a eficácia e a segurança do uso dos mesmos (Rana & Dulal, 2020).

Um ensaio clínico randomizado, utilizando doses mais altas de cloroquina (600 mg 2x/dia, por 10 dias – dose total de 12 g), concluiu que esta dose não deve ser recomendada, pois 25% dos pacientes apresentaram prolongamento do intervalo QTc, quando comparados com doses mais baixas de cloroquina (450 mg 2x/dia, no primeiro dia, seguido de 450 mg 1x/dia por mais 4 dias – dose total de 2,7 g em 5 dias), o que resultou na interrupção do grupo de altas doses. Em relação à eficácia, não houve diferença significativa entre os dois grupos, embora tenha ocorrido mais mortes no grupo de altas doses (Borba et al. 2020).

Um ensaio clínico não randomizado, sem braço para comparação, avaliou 1.061 pacientes com COVID-19 que receberam hidroxicloroquina e azitromicina e foram acompanhados por 9 dias. Não foi observada toxicidade cardiológica. A cura virológica, por cultura viral, foi obtida em 91,7% dos pacientes em 10 dias. A mortalidade foi menor em pacientes que receberam mais de 3 dias de hidroxicloroquina e azitromicina que nos pacientes tratados com outros regimes. Contudo, o estudo não foi liberado na íntegra e não se sabe outras informações importantes como outros tratamentos recebidos, características de base dos pacientes, dentre outras (Million et al. 2020).

Um estudo de coorte analisou 181 pacientes internados com pneumonia por COVID-19, sendo que 84 receberam hidroxicloroquina dentro de 48 horas da admissão (grupo HCQ) e 97 não receberam (grupo não HCQ). Oito pacientes no grupo HCQ (9,5%) tiveram alteração no ECG e o tratamento foi descontinuado. O tratamento com HCQ + tratamento padrão não foi associado com redução de internações em UTIs ou óbito em 7 dias após internação em comparação ao tratamento padrão isolado. Assim, não há apoio, segundo este trabalho, para o uso da HCQ em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 (Mahevas et al. 2020).

Uma revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) com colaboração com a Disciplina de Economia e Gestão em Saúde (DEGS), Unifesp no dia 19 de abril de 2020. Os pesquisadores incluíram 98 estudos: três ensaios clínicos randomizados (ECR) abertos, um ensaio clínico não randomizado e 94 estudos clínicos comparativos em andamento. Os quatro estudos com dados disponíveis compararam hidroxicloroquina com a terapia de suporte em 294 adultos hospitalizados com COVID-19. três ensaios clínicos randomizados (Chen 2020a; Chen 2020b; Tang 2020). Um ensaio clínico não randomizado (Gautret 2020a). Foi realizada uma metanálise, aparentemente a única possível de acordo com estes dados e não foi identificado benefício da hidroxicloroquina a respeito da negatização da carga viral após uma semana (RR: 0,94; IC95%: 0,78 a 1,13; dois estudos, 180 participantes; I²= 0%; muito baixa certeza na evidência). Infelizmente, as quatro pesquisas demonstraram algumas restrições metodológicas e deve-se esperar os resultados dos outros 94 estudos não concluídos, que abrangem 178.198 participantes, para chegar a outras conclusões. (Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>)

4.2.2 Lopinavir/Ritonavir e Umifenovir

Um ensaio clínico randomizado, não duplo-cego, foi conduzido em pacientes com COVID-19 confirmada, 99 dos quais receberam lopinavir–ritonavir (L/R), 400 mg e 100 mg, respectivamente, 2 vezes ao dia por 14 dias, além do tratamento padrão, enquanto 100 pacientes receberam apenas o tratamento padrão. Nenhum benefício foi observado nos pacientes tratados com L/R em termos de tempo para melhora clínica ou de taxa de letalidade aos 28 dias, quando comparados aos pacientes que receberam apenas o tratamento padrão (Cao et al. 2020).

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado envolvendo 33 pacientes. Destes, 16 foram tratados com 400 mg de Lopinavir e 100 mg de Ritonavir (L/R), 2 vezes ao dia, associados a 200 mg de Umifenovir (Arbidol), 3 vezes ao dia; enquanto 17 foram tratados apenas com L/R. Os medicamentos foram administrados até os pacientes em ambos grupos apresentarem testes negativos para SARS-CoV-2. O estudo mostrou uma taxa de negatificação dos testes efetuados ao sétimo e décimo quarto dia após o início do tratamento, a qual foi significativamente maior no grupo em tratamento combinado, em comparação ao grupo em monoterapia. Observou-se também uma melhora significativa das tomografias do tórax coletadas no sétimo dia no grupo em tratamento combinado, quando comparado ao grupo em monoterapia (Deng et al. 2020).

4.2.3 Favipiravir e Umifenovir

Cerca de 250 pacientes foram incluídos num ensaio clínico (ChiCTR200030254) multicêntrico, randomizado), não duplo cego para testar os diferentes resultados, obtidos aplicando-se a terapia convencional, complementada pela administração de Favipiravir (116 pacientes) ou Umifenovir (120). O grupo do Favipiravir mostrou 71,3% de recuperação ao 7º dia, comparado com 55,9% no grupo do Umifenovir, e esta diferença foi estatisticamente significativa (C. Chen et al. 2020).

4.2.4 Tocilizumab

No dia 22/03/2020, teve início um estudo multicêntrico promovido pela Agência Italiana dos Medicamentos (AIFA) (<https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>), que visa avaliar a eficácia e segurança do uso do anticorpo monoclonal Tocilizumab contra o receptor da IL-6 no tratamento da pneumonia em pacientes com COVID-19. Este estudo inclui um único braço em aberto com 330 pacientes e um estudo de coorte observacional de dimensão a ser definida.

Outro ensaio clínico na Itália (NCT04315480), atualmente em fase de recrutamento, testará o efeito do Tocilizumab em impedir o avanço da deterioração da função pulmonar e assim promover a melhora dos pacientes (Gabielli 2020).

4.2.5 Remdesivir

O Remdesivir é uma medicação desenvolvida pela Gilead Sciences para combater o Ebola. Tem sido proposto para tratamento do novo coronavírus, devido a sua capacidade de inibir uma

enzima fundamental para a reprodução de qualquer vírus RNA: a RNA polimerase. Foi testado no ano passado, durante a epidemia de Ebola no Congo, em associação com outros tratamentos. Em 2017, houve evidência reportada em estudo in vitro de inibição dos coronavírus que causam SARS e MERS. Para a atual epidemia, não há evidência de segurança e efetividade e, por isso, a OMS iniciou o ensaio clínico Solidariedade (SOLIDARITY) de modo a avaliar também o efeito desta molécula (Kupferschmidt 2020).

4.2.6 Tratamento com soro de convalescente

Foi realizado um estudo de casos envolvendo 5 pacientes com COVID-19 em condições críticas. Eles apresentavam pneumonia grave com rápida progressão, alta carga viral (a despeito do tratamento antiviral) e estavam em uso de ventilação mecânica. A transfusão de soro de convalescente, contendo IgG específica para SARS-CoV-2 com título superior a 1:1000, resultou em: resolução da Síndrome de Desconforto Respiratório Aguda (SDRA) em 4 dos 5 pacientes 12 dias após a transfusão; desmame da ventilação mecânica em 3 pacientes após 2 semanas do tratamento. (Shen et al. 2020). Outros estudos com soro de convalescentes estão aguardando liberação de agências reguladoras e comitês de ética.

5 Protocolos

Profissionais de diversas especialidades podem encontrar protocolos específicos nos links abaixo:

- Protocolo de manejo clínico;
(<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronaviruss.pdf>)
- Fluxo de manejo clínico de gestante;
(<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Fluxo-de-manejo-clinico-de-gestantes.pdf>)
- Fluxo de manejo clínico de idoso;
(<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Fluxo-de-Manejo-clinico-do-adulto-e-idoso.pdf>)
- Configurações para ventilação mecânica pode ser encontrada no artigo de (Matthay, Aldrich, and Gotts 2020), acesso aberto.
- O protocolo clínico da Sociedade Italiana de Doenças Infecciosas e Tropicais traduzido para português
(<https://transfersh.com/uV0eE/SIMIT%20-%20PROTOCOLO%20TERAPEUTICO.pdf>);
- Diretrizes para manejo em UTI de adultos em condições críticas com COVID-19
(<https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06022-5>)

6 Considerações finais

A OMS anunciou, no dia 21 de março, um grande estudo global, chamado Solidariedade, que inclui o uso de quatro moléculas ou combinações de moléculas: remdesivir; cloroquina e hidroxicloroquina; lopinavir e ritonavir, e a mesma combinação junto com interferon, para descobrir se algumas delas podem tratar com sucesso a doença respiratória causada pelo SARS-CoV-2. O estudo, que incluirá milhares de pacientes em pelo menos 12 países, foi projetado para ser o mais simples possível, de modo que até hospitais sobrecarregados de pacientes possam participar. O desenho do estudo não é duplo-cego. A OMS terá documentação de suporte e já oferece uma plataforma de manejo e curadoria de dados em ambiente seguro e desidentificado. Brasil, Argentina, Irã, África do Sul e vários outros países não europeus já se inscreveram para participar deste ensaio. O parceiro europeu do estudo, Discovery, recrutará pacientes da França, Espanha, Reino Unido, Alemanha e países do Benelux (Kupferschmidt 2020).

Os tratamentos da COVID-19 são ainda tentativos, pois nenhuma das moléculas até agora testadas apresentam achados cientificamente robustos que indiquem o uso de qualquer medicação específica no tratamento desta doença. Mais esforços de pesquisas são necessários, por parte da comunidade científica nacional e internacional, para conduzir protocolos bem desenhados e seguros, para que sejam indicados ao uso na rotina dos serviços de saúde nas variadas áreas do planeta, sendo o Solidariedade uma das mais importantes iniciativas nesta direção.

No que pese estas considerações, nos últimos dias, autoridades sanitárias de alguns países, a exemplo da Itália e Brasil, passaram a recomendar tratamento específico com algumas das drogas acima mencionadas. Entende-se que frente à gravidade do curso da epidemia em cada espaço concreto, medidas desta natureza estão sendo adotadas como esforço adicional, ainda que sem bases científica mais robustas na tentativa de redução de óbitos e/ou de internamentos.

Por fim, consideramos que na atual fase da epidemia no Brasil, as medidas de distanciamento social coletivo e testagem massiva dos indivíduos suspeitos e seus contatos são estratégias fundamentais para mitigar os efeitos desta epidemia.

Informações adicionais encontram-se no sites:

- Fiocruz (<https://portal.fiocruz.br/coronavirus-2019-ncov-informacoes-para-pesquisadores-0>)
- SESAB (<http://www.saude.ba.gov.br/>)
- OMS (<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>).
- NIH (<https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>)
- CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>)

7 EQUIPE

- Agostino Strina
 - Instituto de Saúde Coletiva, UFBA
- Fabiana Camelier de Assis Cardoso
- Julyana Maria Lopes Quintino
 - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)
- Luis Fernando S Castro-de-Araujo
 - Centro de Dados e Integração do Conhecimento (CIDACS)
 - Departamento de Psiquiatria, Austin Hospital, The University of Melbourne
- Maria Fernanda Rios Grassi
 - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
 - Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz
- Maria Glória Teixeira
 - Instituto de Saúde Coletiva, UFBA
- Marinho Marques da Silva Neto
 - Colegiado de Medicina, Departamento de Ciências da Vida – Universidade do Estado da Bahia (UNEB)
 - Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (Hemoba).
- Miguel Andino Depallens
 - Universidade do Estado da Bahia (UNEB)
 - Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)

8 REFERÊNCIAS

Ai, Tao, Zhenlu Yang, Hongyan Hou, Chenao Zhan, Chong Chen, Wenzhi Lv, Qian Tao, Ziyong Sun, and Liming Xia. 2020. “Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.” *Radiology*, February, 200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.

Arentz, Matt, Eric Yim, Lindy Klaff, Sharukh Lokhandwala, Francis X. Riedo, Maria Chong, and Melissa Lee. 2020. "Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State." *JAMA*, March. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.

Bajema, Kristina L., Alexandra M. Oster, Olivia L. McGovern, Stephen Lindstrom, Mark R. Stenger, Tara C. Anderson, Cheryl Isenhour, et al. 2020. "Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 69 (6): 166–70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6906e1>.

Borba, M.G.S. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.

BRASIL. 2020a. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Informe diário COVID-19 (13 de abril de 2020).

_____. 2020b. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Informe diário COVID-19 (15 de abril de 2020).

Cao, Bin, Yeming Wang, Danning Wen, Wen Liu, Jingli Wang, Guohui Fan, Lianguo Ruan, et al. 2020. "A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19." *New England Journal of Medicine*, March. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.

CDC. 2020. "Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)." Centers for Disease Control and Prevention. February 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

Chan, Jasper Fuk-Woo, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang, Fanfan Xing, et al. 2020. "A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster." *Lancet (London, England)* 395 (10223): 514–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

Chen, Chang, Jianying Huang, Zhenshun Cheng, Jianyuan Wu, Song Chen, Yongxi Zhang, Bo Chen, et al. 2020. "Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial." *MedRxiv*, March, 2020.03.17.20037432. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.

Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, et al. 2020. "Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study." *Lancet (London, England)* 395 (10223): 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

Chen J, Liu D, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03. [Chen 2020a]

Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Disponível em <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>. [Acessado em 19 de abril de 2020].

Deng, Lisi, Chunna Li, Qi Zeng, Xi Liu, Xinghua Li, Haitang Zhang, Zhongsi Hong, and Jinyu Xia. 2020. “Arbidol Combined with LPV/r versus LPV/r Alone against Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study.” *Journal of Infection*, March, S0163445320301134. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>.

Gabrielli, Armando. 2020. “Tocilizumab for SARS-CoV2 Severe Pneumonitis - Full Text View - ClinicalTrials.Gov.” 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315480>.

Gao, Jianjun, Zhenxue Tian, and Xu Yang. 2020. “Breakthrough: Chloroquine Phosphate Has Shown Apparent Efficacy in Treatment of COVID-19 Associated Pneumonia in Clinical Studies.” *Bioscience Trends* 14 (1): 72–73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

Gautret P, Lagiera JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. In Press 17 March 2020 – DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Gautret 2020a].

Grasselli, Giacomo, Antonio Pesenti, and Maurizio Cecconi. 2020. “Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response.” *JAMA*, March. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>.

Guan, Wei-Jie, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, Wen-Hua Liang, Chun-Quan Ou, Jian-Xing He, Lei Liu, et al. 2020. “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.” *The New England Journal of Medicine*, February. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, et al. 2020a. “Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China.” *Lancet (London, England)* 395 (10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

———. 2020b. “Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China.” *Lancet (London, England)* 395 (10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

KCDC. 2020. “KCDC Updates on COVID-19 in Korea.” KCDC. 2020. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>.

Kupferschmidt, Kai. 2020. "WHO Launches Global Megatrial of the Four Most Promising Coronavirus Treatments." *Science*, March. <https://doi.org/10.1126/science.abb8497>.

Kwon, Ki Tae, Jae Hoon Ko, HeeJun Shin, Minki Sung, and Jin Yong Kim. 2020. "Drive-Through Screening Center for COVID-19: A Safe and Efficient Screening System against Massive Community Outbreak." *Journal of Korean Medical Science* 35 (11): e123. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e123>.

Lauer, Stephen A., Kyra H. Grantz, Qifang Bi, Forrest K. Jones, Qulu Zheng, Hannah R. Meredith, Andrew S. Azman, Nicholas G. Reich, and Justin Lessler. 2020. "The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application." *Annals of Internal Medicine*.

Li, Guangdi, and Erik De Clercq. 2020. "Therapeutic Options for the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV)." *Nature Reviews Drug Discovery* 19 (3): 149–50. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>.

Li, Qun, Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, Yeqing Tong, Ruiqi Ren, et al. 2020. "Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia." *The New England Journal of Medicine*, January. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.

Liu, Kui, Yuan-Yuan Fang, Yan Deng, Wei Liu, Mei-Fang Wang, Jing-Ping Ma, Wei Xiao, et al. 2020. "Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Cases in Tertiary Hospitals in Hubei Province." *Chinese Medical Journal*, February. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>.

Liu, Yang, Li-Meng Yan, Lagen Wan, Tian-Xin Xiang, Aiping Le, Jia-Ming Liu, Malik Peiris, Leo L M Poon, and Wei Zhang. 2020. "Viral Dynamics in Mild and Severe Cases of COVID-19." *The Lancet Infectious Diseases*, March, S1473309920302322. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).

Matthay, Michael A., J. Matthew Aldrich, and Jeffrey E. Gotts. 2020. "Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome from COVID-19." *The Lancet Respiratory Medicine* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2).

Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.10.20060699.

Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Tratamento precoce de 1061 pacientes COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina, Marselha, França. Acesso: 18 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/>

Multicentric effort. 2020. "[Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]." *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi*

Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases 43 (0): E019.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019>.

NIID. 2020. “Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update.” 2020.
<https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>.

Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em:
<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>

Rana DR, Dulal S. Therapeutic Application of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Clinical Trials for COVID-19: A systematic review. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.03.22.20040964.

Recalcati, S. 2020. “Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective.” Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, March. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>.

Rosa, Sandro G. Viveiros, and Wilson C. Santos. 2020. “Clinical Trials on Drug Repositioning for COVID-19 Treatment.” Revista Panamericana de Salud Pública 44 (March): 1.
<https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>.

Shen, Chenguang, Zhaoqin Wang, Fang Zhao, Yang Yang, Jinxiu Li, Jing Yuan, Fuxiang Wang, et al. 2020. “Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.” JAMA, March. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.

Sheridan, Cormac. 2020. “Fast, Portable Tests Come Online to Curb Coronavirus Pandemic.” Nature Biotechnology, March. <https://doi.org/10.1038/d41587-020-00010-2>.

SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. 2020. “Vademecum per la cura delle persone con COVID-19.” Lombardia: SIMIT.
<https://www.unibs.it/sites/default/files/ricerca/allegati/1568-covid19-vademecum-20-13-marzo-2020.pdf>.

Touret, Franck, and Xavier de Lamballerie. 2020. “Of Chloroquine and COVID-19.” Antiviral Research 177 (May): 104762. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>.

Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, et al. 2020. “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.” JAMA, February. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WHO. 2020a. “Coronavirus.” 2020.
<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>.

———. 2020b. “Coronavirus.” 2020.
<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>.

———. 2020c. “Coronavirus Disease (COVID-19) Technical Guidance: Patient Management.” 2020.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>.

———. 2020d. “Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019).”

———. 2020e. “Home Care for Patients with COVID-19 Presenting with Mild Symptoms and Management of Their Contacts.”

[https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts).

Winichakoon, Poramed, Romanee Chaiwarith, Chalerm Liwsrisakun, Parichat Salee, Aree Goonna, Atikun Limsukon, and Quanhathai Kaewpoowat. 2020. “Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swab Does Not Rule Out COVID-19.” *Journal of Clinical Microbiology*, February. <https://doi.org/10.1128/JCM.00297-20>.

Wu, Chaomin, Xiaoyan Chen, Yanping , Xing Zhou, Sha Xu, Hanping Huang, Li Zhang, Xia Zhou, Chunling Du, and Yuye Zhang. 2020. “Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.” *JAMA Internal Medicine*.

Wu, Jian, Jun Liu, Xinguo Zhao, Chengyuan Liu, Wei Wang, Dawei Wang, Wei Xu, et al. 2020. “Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, February. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>.

Wu, Zunyou, and Jennifer M. McGoogan. 2020. “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.” *JAMA*, February. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Yang, Xiaobo, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia’an Xia, Hong Liu, Yongran Wu, et al. 2020. “Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study.” *The Lancet. Respiratory Medicine*, February. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, and Xiaoying Gu. 2020. “Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study.” *The Lancet*.