

Janela de Oportunidade para a Imunomodulação na COVID-19

Window of Opportunity for Immunomodulatory Therapy in COVID-19

Raquel Faria^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-2956-1966>), Graziela Carvalheiras^{1,3} (<https://orcid.org/0000-0001-9957-5741>), Rute Alves³ (<https://orcid.org/0000-0001-9099-7075>), Daniel G. Oliveira⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-3561-0250>), Mariana Brandão^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2016-6932>), Pedro Vita^{1,3} (<https://orcid.org/0000-0001-9647-4865>), António Marinho^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-3295-6723>)

Resumo:

A pandemia pela COVID-19 é um problema grave de Saúde Pública mundial, para a qual não existe tratamento eficaz. Cerca de 20%-33% dos doentes são admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos e nestes a taxa de mortalidade é superior a 25%. A morte causada diretamente pela COVID-19 resulta, na maioria dos casos, de uma resposta hiperinflamatória inapropriada à infeção, com libertação de citocinas. Pelo paralelismo com outras doenças inflamatórias imunomediadas, os autores fizeram uma revisão crítica dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e potenciais situações onde a utilização de imunomoduladores, numa estreita janela de oportunidade, pode vir a mudar o prognóstico de alguns doentes.

Palavras-chave: Baricitinib; Citocinas; Corticóides; Coronavírus; Imunomodulação; Infecção por Coronavírus; Proteína Antagonista do Receptor de Interleucina 1; Tocilizumab.

Abstract:

The COVID-19 pandemic is a serious public health problem worldwide, for which there is no effective therapies. About 20%-33% of patients are admitted to intensive care units and in these the mortality rate is higher than 25%. Death caused directly by the COVID-19 results, in most cases, from an inappropriate hyperinflammatory response to the infection, with the release of cytokines. Due to the parallelism with other immune-mediated inflammatory diseases, the authors made a critical review of the pathophysiological mechanisms involved and potential situations where the use of immunomodulators, in a narrow window of opportunity, may change the prognosis of some patients.

Keywords: Baricitinib; Coronavirus; Coronavirus Infection; Cytokines; Immunomodulation; Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein; Steroids; Tocilizumab.

Introdução

Desde a sua primeira descrição no final de Dezembro de 2019, em Wuhan,¹ tem-se conhecido cada vez melhor a fisiopatologia e evolução clínica da doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19). A fase tardia hiperinflamatória com libertação desregulada de citocinas, atualmente reconhecida,^{2,4} assemelha-se a outras circunstâncias clínicas associadas a doenças inflamatórias imunomediadas com as quais lidamos frequentemente na nossa prática clínica. Nesse paralelismo, e tendo em conta a escassez de evidência para o tratamento em fase de pandemia, os autores fizeram uma revisão crítica dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e potenciais situações onde a utilização de imunomoduladores pode vir a mudar o prognóstico de alguns doentes.

Questões Éticas de Terapêutica Off-label em Pandemia

A 23 de abril de 2020, na Europa, estavam notificados 1 194 737 doentes infetados, com 26 699 casos em estado crítico e 2849 novas mortes.⁵ Cerca de 20%-33% dos doentes são admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos⁶ e nestes a taxa de mortalidade é superior a 25%.^{7,8} Não existe evidência, procedente de ensaios clínicos controlados, que recomende tratamento específico para a COVID-19.

O curso caótico próprio de uma pandemia coloca questões ao clínico e ao investigador – além da obrigação ética de tratar o doente de forma imediata, como fazê-lo baseado na evidência, quando esta (ainda) não existe? Há duas atitudes possíveis que, se usadas de forma antagónica, são dotadas de grande incerteza: atuar, baseado no conhecimento ou crenças individuais, útil a curto-prazo; ou *aprender* através de ensaios clínicos, essenciais a longo-prazo.⁹ Os clínicos e os investigadores devem trabalhar coordenados, para maior eficiência nesta corrida contra o tempo.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) admite ser eticamente apropriado,¹⁰ em situações de emergência, oferecer intervenções experimentais a doentes individuais, desde que não haja tratamento eficaz comprovado. Têm sido utilizados fármacos *off-label* - prescrições que não deixam de obedecer

¹Unidade de Imunologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

²UMIB – Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, Porto, Portugal

³Serviço de Cuidados Intensivos – Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgica, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

⁴Serviço de Medicina, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

<https://revista.spmi.pt> – DOI: 10.24950/rspmi/P.Vista/COVID19/79/20/CHP/S/2020

aos regulamentos nacionais, incluindo o consentimento informado do doente ou representante. Se não for possível, em tempo útil, incluir os tratamentos experimentais em ensaios randomizados, deve optar-se por estudos observacionais, sendo imperativo manter os registos da evolução clínica, analítica, radiológica e das terapêuticas instituídas, com resultados partilhados com a comunidade médica e científica. Se os resultados preliminares forem promissores, deve haver esforços para estabelecer a sua segurança e eficácia em ensaio clínico formal.

Breve descrição das fases clínicas e padrões ventilatórios da COVID-19

Siddiqi e Mehra¹¹ identificaram dois componentes fisiopatológicos da COVID-19: o primeiro despoletado pelo vírus e o segundo pela resposta imunológica do hospedeiro (Fig. 1). Esta abordagem foi complementada com uma estratificação em três fases de gravidade, que se podem sobrepor: infeção precoce (viral), pulmonar (com ou sem hipoxia) e hiperinflamatória (Fig. 1). A fase hiperinflamatória sistémica – fase III – decorre da resposta imune desregulada, condicionando uma crise de citocinas, com potencial evolução para disfunção multiorgânica. Pode ser identificada precocemente por biomarcadores (ver abaixo) e pode haver papel para imunomodulação, de forma a prevenir a necessidade de ventilação mecânica nos doentes com marcadores de gravidade.

Também nos padrões respiratórios se pode documentar a evolução da fase infecciosa pulmonar à fase inflamatória desregulada (fase III), num espetro de dois fenótipos passíveis de identificação tomográfica: tipo L (*Low*) com hipoxemia associado à vasoplegia pelo envolvimento do recetor ACE2; e tipo H (*High*) com edema e preenchimento pulmonar. A progressão do tipo L para o tipo H resulta da combinação do dano induzido pela auto-hiperventilação (complementado pelo envolvimento dos recetores cerebrais ACE2) associado ao aumento da permeabilidade pulmonar pelo processo inflamatório em agravamento, até à tempestade de citocinas.¹² Admite-se assim que, para além das estratégias de ventilação (fora do âmbito deste documento), a inibição inflamatória durante o padrão L poderá contribuir para quebrar/diminuir o ciclo de progressão para padrão H e permitir desmame ventilatório mais célere.

Fase Hiperinflamatória da COVID-19: Paralelismo com outras Crises de Citocinas

A maior gravidade e mortalidade na COVID-19 nos doentes com aumento de citocinas (IL-6, IL-1, TNF-alfa)^{2,3} e biomarcadores de inflamação (aumento de ferritina, AST/ALT, D-dímeros e diminuição de plaquetas e fibrinogénio)² levou a que nos últimos dois meses se definisse a fase hiperinflamatória como crise de citocinas. A morte causada diretamente pela infeção COVID-19 decorre na maioria dos casos em torno de uma resposta hiperinflamatória inapropriada à infeção.^{2,3}

As premissas subjacentes ao raciocínio que propomos advém da abordagem da síndrome Hemofagocítica (SHF) do adulto (que inclui a síndrome de ativação macrofágica, a hemofagocitose secundária a neoplasias e infeções e a linfocitose familiar) e a mais recente síndrome de libertação de citocinas associadas a terapêutica quimérica (CART). As infeções são um dos principais precipitantes de SHF e as infeções víricas, incluindo a *severe acute respiratory distress syndrome* (SARS-CoV),¹³ estão associadas a cerca de 15% dos casos.¹⁴⁻¹⁶ Em estudos e relatos observacionais de SHF do adulto levantou-se a importância da imunomodulação. Em doentes cujo precipitante foi a infeção por vírus Epstein-Barr, a mortalidade foi 14 vezes superior nos doentes sem imunomodulação.¹⁵ Sendo síndromes de evolução rapidamente catastrófica que, depois de desencadeadas, são de tratamento tão mais difícil quanto mais tardiamente reconhecidas, a identificação e intervenção imunomoduladora precoce são os principais modificadores de prognóstico.¹⁷⁻¹⁹

A hiperinflamação na COVID-19 não é um SHF do adulto clássico e pode até ser distinta de outras formas de crises de citocinas induzidas por vírus, principalmente demonstrado pelos níveis de ferritina mais baixos e a gravidade de atingimento de órgão ser predominantemente pulmonar.^{2,4,20} Faz assim sentido olhar para as diferentes vias de ativação da imunidade inata na hiperinflamação: a via de estimulação IL1b/IL-18 (típica dos vírus e o mais associado ao SHF do adulto) e a via de estimulação IL1b/IL-6 (típica de bactérias, vírus influenza e coronavírus e o mais associado à síndrome de libertação de citocinas associado a CART).²¹

Há biomarcadores [hemoglobina, leucócitos, plaquetas, ferritina, AST/ALT, LDH, triglicéridos, fibrinogénio, D-dímeros, IL-6, proteína C reativa (PCR)], que, quando alterados, são fundamentais ao reconhecimento atempado das diferentes crises de citocinas. Sendo individualmente inespecíficos, têm valor preditivo quando interpretados em conjunto. No caso do SHF do adulto, utiliza-se o *HScore*²² para o cálculo da probabilidade de diagnóstico e prognóstico (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>), em que o valor superior a 169 corresponde a elevada probabilidade diagnóstica, que recomenda imunomodulação. Outros marcadores podem ser usados a nível experimental (doseamentos de citocinas, marcadores de ativação celular de linfócitos T, NK e macrófagos).

Há limitações importantes à utilização do *HScore* na crise de citocinas na COVID-19: os valores médios de ferritina e plaquetas nos doentes falecidos, apesar de estatisticamente diferentes dos sobreviventes, não atingem o *cut-off* de pontuação no *HScore* e o número absoluto de linfócitos e a relação neutrófilos/linfócitos utilizados na avaliação de gravidade da COVID-19 não são expressos na pontuação do *HScore*.

Para que a crise de citocinas possa ser detetada precocemente, parece importante distinguir-se perfis laboratoriais.²¹ Numa ativação predominantemente mediada por IL-1b/IL-18 o aumento da ferritina é muito marcado e a PCR sobe,

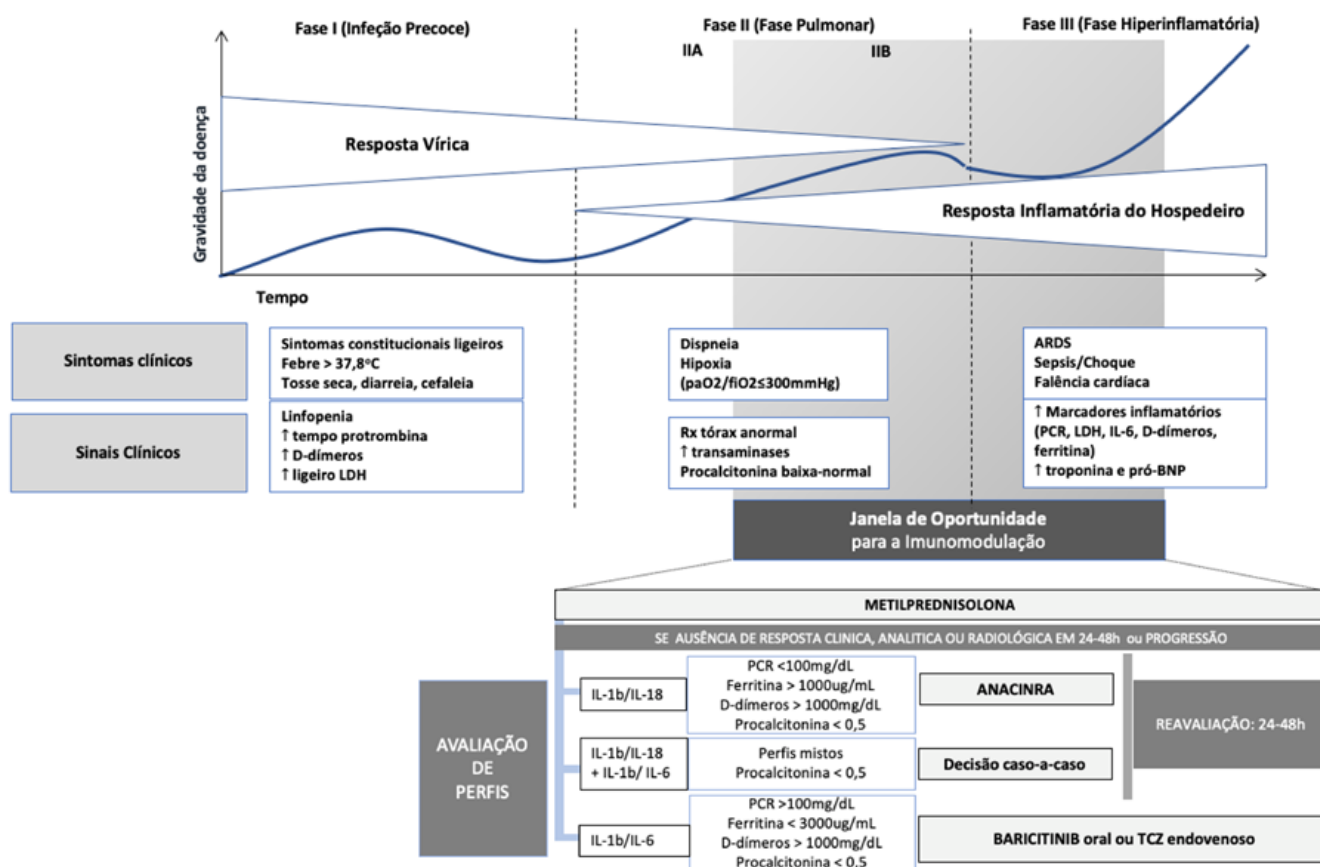


Figura 1: Fases, Sintomas e Sinais Clínicos na COVID-19 e Janela de Oportunidade para a Imunomodulação.

mas não de forma exuberante (geralmente <100 mg/L). Na ativação predominante de IL-1b/IL-6, a subida de PCR é muito mais chamativa (podendo chegar a valores > 380 mg/L) do que a da ferritina que também se eleva, mas geralmente < 2000 mg/L. Qualquer destes perfis cursa com procalcitonina baixa, se não houver infeção bacteriana concomitante.

Janela de Oportunidade

Os principais objetivos da intervenção imunomoduladora na crise citocínica são, por um lado, tratar o doente individual e, por outro, diminuir os cenários de sobrecarga sobre as unidades de doentes críticos, tratando a população infetada moderada a grave como um todo.

O tratamento da desregulação imune deve ser precoce na fase de hiperinflamação, mas se usado demasiado cedo (fase vírica), para além de desnecessário, pode provocar aumento da replicação viral, e se tardio pode ser fútil pelo dano irreversível¹¹ e probabilidade de sobreinfeção bacteriana perante um sistema imune “esgotado”. Como revisto anteriormente, não existe até à data uma ferramenta validada para a interpretação conjunta da alteração dos biomarcadores na crise de citocinas da COVID-19: as tendências de agravamento mais do que valores absolutos apoiarão a valorização de alterações clínicas mínimas – antecipar e não remediar. Acrescenta-se

que, para além da velocidade de progressão entre fases clínicas e padrões respiratórios ser muito variável entre doentes,²³ o acesso aos cuidados de saúde hospitalares também, com relatos de doentes que necessitam de suporte ventilatório invasivo à admissão.

Para reconhecer a estreita janela terapêutica (Fig. 1) que permita o melhor risco/benefício do uso de imunomodulação e melhoria do prognóstico, na ausência de evidência, torna-se precioso o juízo clínico e a discussão inter pares para decisões partilhadas – da urgência ao internamento e unidades de doente crítico.

Fármacos com benefício potencial no Tratamento Imunomodulador Adjuvante na COVID-19

HIDROXICLOROQUINA

A hidroxicloroquina (HCQ) e a cloroquina demonstraram inibição da endocitose e eficácia in vitro na inibição do SARS-CoV-2,²⁴⁻²⁷ e são dos fármacos mencionados na Norma 004/2020 de 23 de Março de 2020 da Direção Geral da Saúde. A HCQ também tem um papel imunomodulador: inibe a apresentação e processamento intracelular dos antígenos; inibe a proliferação de células T e B; e bloqueia a produção de citocinas inflamatórias.²⁸⁻³⁰

Dois estudos demonstraram *in vivo* eficácia antivírica e melhoria clínica na infeção ativa,^{31,32} porém a falta de randomização e amostras pequenas limitam a interpretação. Outro estudo retrospectivo de quatro hospitais franceses, não demonstrou redução de mortalidade e de progressão para cuidados intensivos, em doentes com COVID-19.³³

Dos 35 ensaios em curso para o seu uso na infeção e profilaxia pré e pós-exposição (Clinicaltrials.gov), apenas 4 são suficientemente robustos para obterem resultados adequados. Num estudo fase IIb, os resultados preliminares revelaram aumento de risco de cardiotoxicidade com doses mais altas e prolongadas de cloroquina, sem benefício clínico de nenhum dos esquemas propostos.³⁴

No entanto, o perfil de segurança na infeção ativa, tem favorecido a utilização da HCQ (800 mg/dia durante 24 horas e posteriormente 400 mg/dia 5 dias); embora sejam necessários estudos de qualidade.

No contexto de profilaxia não há qualquer evidência de benefício e, pelos motivos abaixo expostos, sem um estudo randomizado duplamente cego de boa qualidade, não se aconselha a sua utilização.³⁵

A hidroxicloroquina é um fármaco usado no lúpus e artrite reumatóide com significativo sucesso e com impacto direto na mortalidade, pelo que a utilização indevida em larga escala deste fármaco, coloca em risco o seu fornecimento para os doentes em que é claro o seu benefício.

CORTICOTERAPIA SISTÉMICA

Até à data, várias organizações opuseram-se ao uso generalizado de corticóides, excepto em doentes cronicamente corticotratados, exacerbação de asma ou DPOC, choque séptico refractário e ARDS grave.³⁶ Os resultados desfavoráveis da corticoterapia na SARS-CoV³⁷ e MERS-CoV³⁸ podem ter sido enviesados pela utilização em tempos diferentes da doença, com doses elevadas, e em doentes muito graves. Por outro lado, o estudo que mostrou a diminuição da *clearance* viral em doentes com SARS, não analisou o impacto na evolução clínica. Na SARS-CoV de 2003, doses elevadas de metilprednisolona (240-500 mg/dia, 3 dias) em associação a ribavirina foram positivamente usadas nos doentes com febre persistente: mortalidade de 3,6% (estudo de 138 casos)³⁹ e 20% (estudo de 10 casos).³⁷

Um estudo retrospectivo comparativo na China⁴⁰ concluiu que a corticoterapia precoce, em dose baixa e por um curto período de tempo, melhorou a evolução clínica e radiológica da pneumonia grave por COVID-19.

Durante a crise de citocinas da COVID-19, o efeito anti-inflamatório dos corticóides na janela de oportunidade pode ser benéfico, superando o risco de manter uma virémia mais prolongada.^{41,42} Há ensaios clínicos em curso sobre corticoterapia na COVID-19, com doses de metilprednisolona (MPDN) que variam entre 1 mg/kg/dia e 250 mg/dia, 3 a 5 dias, com ou sem desmame posterior (Fig. 1).

ANACINRA

O anacinra é um antagonista do receptor da IL-1. É utilizado desde 2002, em múltiplas doenças, como artrite idiopática juvenil, artrite reumatóide, síndromes autoinflamatórias. Já foram submetidos a tratamento mais de 150 000 doentes, alguns com mais de 10 anos de tratamento e é considerado como um dos mais seguros imunomoduladores, não comparável com nenhum outro, inclusive corticóides, com muito raras infeções oportunistas.⁴³

Em mais de 2000 doentes em ensaios clínicos de sepsis e choque séptico, com doses até 35 vezes superiores à dose aprovada (100 mg/dia), não houve aumento da mortalidade.⁴³ Tem um tempo de semi-vida curto com tomas diárias a tridárias e diminuição do seu efeito num curto espaço de dias. Apesar de não ter demonstrado redução da mortalidade global em doentes com sépsis, na reanálise dos dados do ensaio randomizado a mortalidade foi muito inferior no braço do anacinra, no subgrupo de doentes com disfunção hepato-biliar/coagulação intravascular disseminada – marcadores de crise de citocinas.⁴⁴

A base fisiopatológica de todas as crises de citocinas é a ativação desregulada de macrófagos com excesso de produção de IL-1b que posteriormente leva à produção preferencial de IL-18 ou IL-6, consoante o restante ambiente imunológico.²¹ A inibição de IL-1b provou diminuir a IL-6 em modelos de doença humanos⁴⁵ (endotelial,⁴⁶ diabetes *mellitus*,⁴⁷ síndrome de Schnitzler⁴⁸), inclusive na síndrome de libertação de citocinas associado a CART,⁴⁹ com melhor controlo da neurotoxicidade do que o tocilizumab devido à modulação da desregulação endotelial da barreira hematoencefálica.

O anacinra em crises de citocinas e SHF no adulto é seguro e um dos tratamentos mais eficazes de suporte enquanto se investiga a doença de base,⁵⁰ sendo atualmente considerado como uma opção de primeira linha,⁵¹ o que abre a possibilidade de eficácia também na fase hiperinflamatória da COVID-19. Funciona como neutralizador da atividade biológica da IL-1b e inibidor indireto da IL-6.⁴⁹

Estão em curso ensaios com anacinra na COVID-19 moderada a grave e a ser utilizado em protocolos de atuação *off-label* em Espanha, Itália e Reino Unido, com critérios de entrada baseados em valores de ferritina, LDH e D-dímeros. Ainda não há resultados conhecidos.

A elevada segurança torna o anacinra o fármaco de eleição (Fig. 1), para a imunomodulação nos doentes com COVID-19 com resposta parcial a corticoterapia e assinatura IL-1b/IL-18 (PCR moderadamente elevada e ferritina muito elevada) ou assinatura IL-1b/IL-6 (IL-6 elevada ou PCR exuberantemente elevada e ferritina moderadamente elevada) nos casos refratários a modulação específica da IL-6.

TOCILIZUMAB

O tocilizumab (TCZ) é um antagonista dos receptores solúveis da IL-6 aprovado para o tratamento de artrite

reumatóide, a artrite idiopática juvenil, arterite células gigantes e síndrome de libertação de citocinas associadas a terapêutica quimérica (CART).

A segurança e eficácia do TCZ na COVID-19 moderada a grave não estão estabelecidas. Foram publicados casos isolados e dois estudos open-label com eficácia do TCZ no tratamento de 2152 e 1553 doentes, respetivamente, com COVID-19 grave na China, salientando a maior eficácia nos doentes com repetição de dose (sem descrição pneumonias nosocomiais ou efeitos adversos graves). Estão registados múltiplos ensaios clínicos no ClinicalTrials.gov com doses de 4-8 mg/kg/dose 1 a 2 tomas.

Com base nos registos e ensaios de 10 anos de utilização ($\approx 600\,000$ doentes) não há aumento de mortalidade com a exposição ao TCZ. O risco acrescido de infeções, nomeadamente respiratórias, bacterianas e fúngicas graves, perfuração gastrointestinal e disfunção cardíaca grave, parece mais associado ao uso concomitante de outros imunossuppressores.^{54,55} Na síndrome de libertação de citocinas associado a CART, nenhuma morte foi atribuível ao TCZ.⁵⁶

A sua utilização deve ser ponderada em doentes com COVID-19 com assinatura de IL-6 (Fig. 1), com menos de 24 horas de ventilação mecânica invasiva. Na pneumonia grave, deve ser avaliado o risco-benefício: não deve ser utilizado se transaminases > 5 vezes o normal e/ou neutropenia $< 500/\text{mm}^3$ e/ou trombocitopenia $< 50\,000/\text{mm}^3$. A semi-vida é longa e o seu efeito de inibição de IL-6 prevê-se na maioria das circunstâncias de pelo menos 3 semanas. A vigilância de infeções após administração de TCZ deve ser baseada na clínica minuciosa, níveis de procalcitonina e rastreio microbiológico exaustivo, dada a inibição direta da PCR pelo TCZ.

BARICITINIB

O baricitinib é um inibidor das JAK 1 e 2. Está aprovado na artrite reumatóide e em fast-track na FDA para a utilização no lúpus eritematoso sistémico. A semi-vida é curta necessitando de toma diária.

A BenevolentAI® (inteligência artificial) identificou o baricitinib como o fármaco disponível com maior potencial na COVID-19, pelo potente efeito anti-inflamatório (diminuição ubíqua de citocinas – IL-6, IL-17, IFN-gama, IL-1, TNF) e por ser o antivírico provavelmente mais eficaz pela afinidade para a *adaptor-associated protein kinase1* – enzima com papel na regulação da endocitose.⁵⁷ O efeito na crise de citocinas dos inibidores da JAK 1/2 é sustentado pelos dados da utilização do ruxolitinib noutras causas de SHF do adulto e em oito doentes com COVID-19. Há ensaios na COVID-19 com atingimento pulmonar ligeiro a grave, dos quais ainda não se conhecem resultados. E está a ser utilizado em protocolos em Espanha.⁵⁸

As doses mais consensuais são 4 mg oral no primeiro dia e 2 mg/dia (5-10 dias), sob enoxaparina em dose profilática

base ou intermédia, para minimizar o efeito trombótico (Fig. 1). O risco de reativação de infeções latentes (herpes ou tuberculose), foi reportado nos ensaios da artrite reumatóide às 52 semanas, não se prevendo no curto tempo de tratamento.

Conclusão

Com base no conhecimento existente até ao momento os autores propõem o uso de imunomodulação a contrapor à elevada taxa de mortalidade nos doentes graves. Dada a compreensível incerteza e ambiguidade na resposta médica à COVID-19, o seu uso deve ser considerado individualmente por cada equipa médica assistente. A partilha de saberes e de dúvidas permanece a melhor arma terapêutica.

Agradecimentos

Carlos Vasconcelos, Fátima Farinha, Teresa Mendonça, João Araújo Correia, Isabel Almeida, Álvaro Ferreira, Tomás Fonseca, Paulo Paiva – pela discussão de ideias e revisão do texto. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; rsem evisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Raquel Faria – raquelfaria.uic@chporto.min-saude.pt

Unidade de Imunologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário do Porto; Porto, Portugal

Largo Professor Abel Salazar, 4099-001, Porto, Portugal

Received / Recebido: 24/4/2020

Accepted / Aceite: 27/04/2020

Publicado / Published: 4 de Maio de 2020

REFERÊNCIAS

1. ProMED-mail ProMED-mail2020 [updated 7 January 2020] [accessed 10/04/2020]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153>.
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 (in press). doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4.
5. worldometer [accessed 12/04/2020] Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
6. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
7. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli 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 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.5394.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.. 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.6775.
9. Angus DC. Optimizing the trade-off between learning and doing in a pandemic. *JAMA.* 2020 (in press). doi: 10.1001/jama.2020.4984.
10. World Health Organization. Off-label use of medicines for COVID-19: scientific brief, 31 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Off-label_use/2020.1. Geneva: WHO; 2020.
11. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transpl.* 2020 (in press).
12. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 (in press). doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
13. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, Lin CW, Wang JT, Chen YC, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44:191-7.
14. Riviere S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med.* 2014;127:1118-25.
15. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383:1503-16.
16. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:814-22.
17. La Rosee P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133:2465-77.
18. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:1-12.
19. Park HS, Kim DY, Lee JH, Lee JH, Kim SD, Park YH, et al. Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol.* 2012;91:897-904.
20. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020 (in press) doi: 10.1002/art.41285.
21. Slaats J, Ten Oever J, van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1beta/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog.* 2016;12:e1005973.
22. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2613-20.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia Ja, Zhou X, Xu S, 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 (in press). doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
24. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269-71.
25. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv.* 2020:2020.04.10.20060558.
26. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020 (in press). doi: 10.1093/jac/dkaa114.
27. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020 (in press). doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
28. Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62:775-84.
29. Holt PJ. Chloroquine in rheumatic disease. *Lancet.* 1979;1:502.
30. Haladyj E, Sikora M, Felis-Giemza A, Olesinska M. Antimalarials - are they effective and safe in rheumatic diseases? *Reumatologia.* 2018;56:164-73.
31. 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;14:72-3.
32. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, 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 (in press). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
33. 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.* 2020:2020.04.10.20060699.
34. Borba MG, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Brito M, et al, CloroCovid-19 Team. 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.* 2020.
35. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-Garcia A, et al. 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 (in press). doi: 10.7326/M20-1223.
36. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009;136:1631-43.
37. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New Engl J Med.* 2003;348:1977-85.
38. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:757-67.
39. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New Engl J Med.* 2003;348:1986-94.
40. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv.* 2020:2020.03.06.20032342.
41. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clinical Exp Rheumatol.* 2020;38:175-80.
42. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical Exp Rheumatol.* 2020;38:337-42.

43. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1157.
44. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Arndur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44:275-81.
45. Ogilvie AC, Hack CE, Wagstaff J, van Mierlo GJ, Erenberg AJ, Thomsen LL, et al. IL-1 beta does not cause neutrophil degranulation but does lead to IL-6, IL-8, and nitrite/nitrate release when used in patients with cancer. *J Immunol.* 1996;156:389-94.
46. Sironi M, Breviario F, Proserpio P, Biondi A, Vecchi A, Van Damme J, et al. IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells. *Journal Immunol.* 1989;142:549-53.
47. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehshes JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med.* 2007;356:1517-26.
48. Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, Robineau O, Hauspie C, Sobanski V, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. *PLoS One.* 2013;8:e59327.
49. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nature Med.* 2018;24:739-48.
50. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology.* 2018;58:5-17.
51. Bauchmuller K, Manson JJ, Tattersall R, Brown M, McNamara C, Singer M, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adult critical care. *J Intensive Care Soc.* 2020:1751143719893865.
52. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18:164.
53. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020 (in press). doi: 10.1002/jmv.25801.
54. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology.* 2011;50:552-62.
55. Mohan S MM, Yourish J, Pei J, Gale S, Birchwood C, Berber E. Long-Term Safety of Tocilizumab from Large Clinical Trial and Postmarketing Populations. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69.
56. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist.* 2018;23:943-7.
57. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395:e30-e1.
58. Moreno I. [accessed 12/04/2020] Available from: <https://youtu.be/sPeu-EwKkYYU>.