



# Evolução da infecção por COVID-19 em um grupo de pacientes com erros inatos da imunidade

*Evolution of a Brazilian group of patients with inborn errors of immunity with COVID-19*

Katharina Ruth Pagotto-Betzler<sup>1</sup>, Alex Isidório Prado<sup>2</sup>, Priscila Rios Macedo<sup>2</sup>,  
Ana Carolina Cerqueira Salzano<sup>2</sup>, Ekaterini Simões Goudoris<sup>3</sup>, Leonardo Oliveira Mendonça<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O novo coronavírus causou uma pandemia e desafio na saúde pública em todo o mundo. Até hoje muitos mecanismos do vírus no hospedeiro foram desvendados, cujo conhecimento é essencial para entender a evolução clínica e desenvolver uma estratégia de terapia adequada para a infecção com COVID-19. Contudo, pouco se sabe da infecção por COVID-19 em pacientes com erros inatos da imunidade (EII), principalmente em pacientes com síndromes autoinflamatórias. **Objetivo:** Descrever a evolução de pacientes com erros inatos da imunidade acometidos por SARS-CoV-2 em um centro de referência em doenças raras e da imunidade no Brasil. **Material e métodos:** Foram analisados retrospectivamente dados clínicos, radiológicos, patológicos e laboratoriais de pacientes com erros inatos da imunidade infectados por SARS-CoV-2 de março a dezembro de 2020. **Resultados:** Ao total, dados de 13 pacientes com diversos EII foram coletados para descrever tanto a evolução da doença quanto para buscar mais conhecimento sobre o tratamento desses pacientes. Em nenhum paciente a síndrome da angústia respiratória aguda foi observada, e também não foi observado nenhum óbito. A grande maioria dos pacientes teve evolução com síndrome gripal. Observou-se, em um paciente com CAPS-NLRP3, *rash* cutâneo vasculítico responsivo ao uso de anti-IL1. **Conclusão:** Neste pequeno grupo de pacientes com erros inatos da imunidade e com infecção por SARS-CoV-2, o risco de fatalidade foi menor do que observado na literatura. Especialmente, o fato de que a maioria apresenta maior predisposição a inflamação do que infecção deve ser levada em conta na análise dos dados finais. Reportamos pela primeira vez a presença de urticária vasculítica em paciente com CAPS, que habitualmente apresentam-se com urticária neutrofílica. Tal achado ressalta a capacidade de injúria vascular do vírus, mesmo em indivíduos predispostos geneticamente.

**Descritores:** SARS-CoV-2, COVID-19, erros inatos da imunidade, síndromes autoinflamatórias.

## ABSTRACT

**Introduction:** The pandemic caused by the new coronavirus has become a global public health challenge. To date, many pathophysiological mechanisms of the virus have been explained, which is essential to understand clinical evolution and to develop appropriate therapeutic strategies for patients with COVID-19. However, less is known about COVID-19 in patients with inborn errors of immunity (IEI), especially in those with autoinflammatory disorders. **Objective:** To report the natural evolution of a group of patients with IEI infected with SARS-CoV-2 treated at a center of excellence in rare diseases and immunity in Brazil. **Material and methods:** Clinical, radiological, pathological, and laboratory data of patients treated from March to December 2020 were retrospectively retrieved and analyzed. **Results:** Data of 13 patients with IEI were collected to describe the natural course of the infection with SARS-CoV-2 and to enhance understanding of treatment for these patients. Neither acute respiratory distress syndrome nor death were observed. The vast majority of patients had flu-like symptoms. Urticarial vasculitis was observed in one patient with CAPS-NLRP3 responsive to the use of anti-IL1. **Conclusion:** In this small group of patients with IEI and SARS-CoV-2 infection, fatality risk was lower than that observed in the literature. Importantly, the fact that our group is composed mainly of patients with predisposition to inflammation instead of infection should be taken into account for final data analysis. Furthermore, we observed for the first time the presence of urticarial vasculitis in a patient with CAPS, which is usually characterized by neutrophilic urticaria. Such finding reinforces the virus ability to cause vascular injury, even in individuals with a genetic predisposition.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, inborn errors of immunity, autoinflammatory disorders.

1. Faculdade de Medicina de Graz, Departamento de Medicina Interna - Graz, Styria, Áustria.

2. Hospital 9 de Julho, Departamento de Doenças Raras e da Imunidade - São Paulo, SP, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da UFRJ, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 20/01/2021, aceito em: 26/02/2021.

Arq Asma Alerg Imunol. 2021;5(1):79-84.

## Introdução

Desde o surgimento do novo coronavírus em dezembro 2019 na cidade Wuhan, na China, cerca de 70 milhões de pessoas já foram infectadas mundialmente e mais de 1,5 milhões de pessoas tiveram evolução fatal<sup>1</sup>. O vírus pertence à família *Coronaviridae*, foi denominado de SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) e produz a doença chamada COVID-19, com grave quadro respiratório<sup>2</sup>. Em meados de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou situação de pandemia do novo vírus<sup>1</sup>. Atualmente, diversas apresentações clínicas, modalidades terapêuticas e o comportamento do vírus no hospedeiro são conhecidos<sup>2</sup>. Além disso, diversas vacinas para prevenção da disseminação foram desenvolvidas<sup>3</sup>, contudo, o conhecimento do vírus em pacientes com erros inatos da imunidade (EII) é pouco conhecido, tanto no Brasil, quanto mundialmente<sup>4-7</sup>.

O *status* imunológico do hospedeiro e a interação com o SARS-CoV-2 é fundamental para discriminar a evolução tanto clínica quanto imunológica. Enquanto que, de um lado o sistema imune adaptativo é essencial para a eliminação do vírus, o sistema imune inato parece contribuir para a gravidade da evolução clínica<sup>8</sup>. A liberação excessiva de IL-6 (correlação com níveis séricos de proteína C-reativa - PCR) por macrófagos de pacientes infectados parece estar relacionada diretamente com a apresentação de Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), observada em boa parte dos pacientes com a forma grave da COVID-19<sup>9,10</sup>. A presença de linfócitos com função citotóxica TCD8+ exibe padrões de exaustão celular, o que conseqüentemente está associada a pobre resposta mediada por células T e, conseqüentemente, dificuldade de clareamento viral<sup>8,11</sup>.

Este trabalho propõe-se a descrever a evolução da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com EII em seguimento no Serviços de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho em São Paulo, Brasil.

## Pacientes e métodos

Foram extraídos de prontuário médico, retrospectivamente (março de 2020 a dezembro de 2020), dados de pacientes em seguimento no Serviço de Doenças Raras e da Imunidade do Hospital 9 de Julho, em São Paulo, Brasil. Foram coletados os seguintes dados: dados demográficos; diagnóstico etiológico em seguimento; terapias crônicas em uso no momento do diagnóstico; razões para interação hospitalar; forma de apresentação clínica, terapêutica utilizada

e evolução da infecção por COVID-19; positividade do método diagnóstico. Análises estatísticas descritivas foram feitas utilizando o *software* Graphpad Prism Versão 7.0. Resultados são expressos em média, mínima, máxima e desvio padrão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE - 31264220.0.2004.5455) e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## Resultados

Ao total, dados de 13 pacientes com EII foram coletados para descrever a evolução da infecção por SARS-CoV-2 (Tabela 1), sendo a maioria (61%) do sexo feminino e adultos (64%) (Figura 1). Observa-se que a maioria dos pacientes com EII apresentava predisposição à inflamação (77%). A maioria (77%) dos pacientes se encontrava em uso de terapias crônicas, sendo a colchicina a droga usada pela maioria deles. Uma pequena parcela (30%) estava em uso de imunoglobulina humana e anti IL-1 (7%). Apenas 30% necessitaram hospitalização pela infecção por SARS-CoV-2, e a maioria (69%) teve evolução com síndrome gripal. De forma global, não se observou evolução para síndrome respiratória grave nem óbito. A grande maioria (85%) recebeu diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 por RT-PCR (*real time polymerase chain reaction*), enquanto que somente 15% (todos crianças) foram diagnosticados por meio de dados clínicos. Nos casos nos quais o RT-PCR foi negativo, todos os familiares apresentaram pesquisa por RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 e apresentaram sintomas e/ou sinais compatíveis com infecção aguda por SARS-CoV-2.

Dentre os pacientes que necessitaram internação hospitalar, metade pertencia ao sexo feminino e metade era menor de 16 anos de idade, sendo a mesma proporção (50%) com predisposição a infecção e inflamação. A maioria (75%) dos pacientes hospitalizados estava recebendo reposição regular de imunoglobulina humana. Apenas dois pacientes apresentaram alterações tomográficas características da COVID-19, ambos com Imunodeficiência Comum Variável (ICV), com bronquiectasias pulmonares, do sexo feminino e sem e diagnóstico genético. Uma paciente com ICV já tinha diagnóstico prévio de psoríase cutânea e piora deste quadro cutâneo foi observada após a infecção por SARS-CoV-2. Um paciente com CAPS-NLRP3 apresentou *rash* cutâneo urticariforme, contudo, com histopatologia compatível com urticária vasculítica. Outro paciente, com diagnóstico de síndrome

**Tabela 1**

Características gerais de todos os pacientes com erros inatos da imunidade (EII) e COVID-19 em acompanhamento no Hospital 9 de Julho, de janeiro a dezembro de 2020

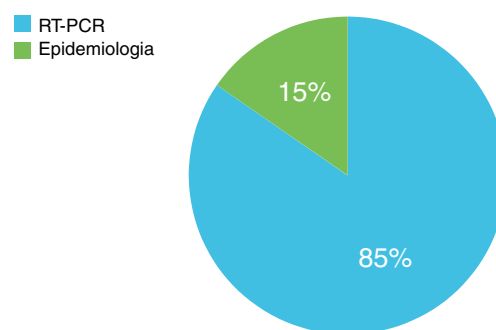
Identificação	Doença de base	Tratamento para doença de base	Atraso diagnóstico da doença de base (em anos)	Idade	Sexo	Comorbidades	Diagnóstico de COVID-19	Manifestações de COVID-19	Casos já publicados
1	ICV	IVIG	21	43	Feminino	Osteoporose, bipolaridade	RT-PCR	Febre, cefaleia, dor orofaríngea, dispnéia progressiva	X
2	ICV	IVIG	20	27	Feminino	Psoríase cutânea	RT-PCR	Febre, tosse com secreção, pneumonia	X
3	Doença autoinflamatória indefinida	IVIG e colchicina	2	7	Masculino	–	Diagnóstico por epidemiologia	Febre, cefaleia, vômito, náusea	–
4	TRAPS	Corticoide nas crises	6	8	Feminino	Epilepsia	RT-PCR	Febre, cefaleia, artrite	–
5	FMF	Colchicina	4	32	Feminino	–	RT-PCR	Faringite, anosmia, disgeusia	X
6	FMF	Colchicina	1	18	Feminino	–	RT-PCR	Sinusite, mialgia, vertigem, diarreia	X
7	Agamaglobulinemia	IVIG	0,4	2	Masculino	–	RT-PCR	Febre	–
8	CAPS NLRP12	Colchicina	1,5	37	Feminino	–	RT-PCR	Febre, anosmia	–
9	CAPS NLRP3	Canaquimab	0,4	2	Masculino	–	Diagnóstico por epidemiologia	Rash urticariforme	–
10	Doença autoinflamatória indefinida	Colchicina e azatioprina	0,5	29	Feminino	–	RT-PCR	Tosse, anosmia, febre	–
11	PFAPA	Colchicina	2	4	Masculino	–	RT-PCR	Coriza, espirros, fadiga dor abdominal	–
12	Doença autoinflamatória indefinida	Corticoide nas crises	5	10	Feminino	–	RT-PCR	Febre	–
13	PFAPA	Colchicina	2	3	Masculino	–	RT-PCR	Febre, sinusite, fadiga	–

ICV = imunodeficiência comum variável, TRAPS = síndrome autoinflamatória associada ao receptor-TNF, FMF = febre familiar do Mediterrâneo, CAPS = síndrome autoinflamatória associada à criopirina, PFAPA = febre periódica, adenomegalia cervical, faringite e úlcera oral, IVIG = imunoglobulina endovenosa, RT-PCR = *real time* PCR.

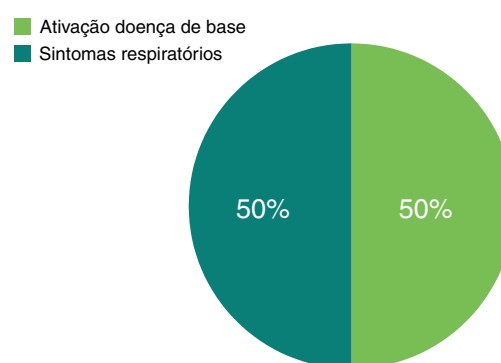
A

Total (n = 13)	Características (n, %)
	Sexo feminino n = 8 (61%)
	Idade menor que 16 anos n = 6 (46%)
	Síndromes com predisposição a infecções n = 3 (23%)
	Síndromes com predisposição a inflamações n = 10 (77%)
	Em terapias crônicas n = 10 (77%)
	Uso crônico de colchicina n = 7 (53%)
	Uso crônico de terapia anti-IL1 n = 1 (7%)
	Uso crônico de imunoglobulina humana n = 4 (30%)
	Outras terapias imunossupressores e imunomoduladoras n = 3 (23%)
	Necessidade de internação hospitalar n = 4 (30%)
	Apresentação como síndrome gripal n = 9 (70%)
	Evolução com SARS n = 0
	Pacientes recuperados n = 13 (100%)

B



C



L-1 = interleucina 1, SARS = síndrome da angústia respiratória aguda, RT-PCR = *real time* PCR.

### Figura 1

Características clínicas e demográficas de pacientes com erros inatos da imunidade e infectados por COVID-19. A) Tabela descritiva dos dados clínicos e demográficos dos pacientes infectados. B) Pacientes com diagnóstico por RT-PCR e aqueles cujo diagnóstico foi baseado em epidemiologia. C) Razões da necessidade de internação hospitalar

autoinflamatória indefinida, apresentou leucopenia com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Ambos os pacientes necessitaram de internação hospitalar para monitorização clínica.

Durante a hospitalização, cloroquina foi utilizada em 50% dos pacientes (n = 2), sendo que uma paciente apresentou evento adverso desta droga (alargamento do intervalo QT), com necessidade de suspensão da mesma. Anticoagulante foi utilizado em 50% dos pacientes (n = 2), ambos com ICV. Nenhum paciente necessitou dose adicional de imunoglobulina humana. As duas pacientes com ICV que necessitaram hospitalização fizeram uso de dose já programada da imunoglobulina humana, divididas em dois dias. Somente um paciente com CAPS-NLRP3 requereu dose extra de anti-IL1 (canaquinumabe) para controle do *rash* vasculítico, com sucesso. A maioria dos pacientes recebeu corticoide oral durante a internação,

com sucesso no controle dos sintomas e sem nenhum evento adverso (Figura 2). Todos os pacientes não hospitalizados tiveram seu quadro clínico controlado apenas com medicamentos sintomáticos.

### Discussão

A taxa de hospitalização e de fatalidade em pacientes com EII tem variabilidade na literatura<sup>4-7</sup>. Ao menos três trabalhos já reportaram diferenças nestes valores. Choen e cols., em 2020, analisando um grupo de 10 pacientes com ICV, observaram 10% de necessidade de hospitalização (n = 1/10) e nenhuma morte pôde ser observada naquele grupo<sup>5</sup>. Por outro lado, Meyets e cols., em 2020, em análise global de pacientes com diversos EII, observaram necessidade de hospitalização de 63% (n = 59/94) e fatalidade de 10% (n = 9/94)<sup>4</sup>. Ainda, Shields e cols., em 2020,

numa coorte de pacientes com EII em todo o Reino Unido, observaram necessidade de hospitalização de 50% (n = 34/67) e fatalidade de 17% (n = 12/67)<sup>7</sup>. Deve-se ressaltar que todos os pacientes que tiveram necessidade de hospitalização e aqueles que evoluíram com eventos fatais, tanto no grupo descrito por Meyts quanto por Shields, tinham diversas comorbidades já conhecidas, como fatores de risco para desfechos negativos na infecção por SARS-CoV-2<sup>4,7</sup>. Neste grupo de pacientes observamos menor necessidade hospitalização 30% (n = 4/13) e nenhuma fatalidade (Figura 2). A principal razão por tal diferença no nosso grupo deve-se ao fato de a grande maioria (77%) dos pacientes possuírem susceptibilidade a inflamação, serem jovens, e com ausência de comorbidades.

A relação entre COVID-19 e doenças autoinflamatórias ainda foi pouco discutido. Haslak e cols., em 2019, relataram 7 pacientes com síndromes autoinflamatórias e COVID-19, sendo 85% (n = 6/7) febre fa-

miliar do Mediterrâneo, e 15% (n = 1/7) PFAPA, sendo que somente 15% (n = 1/7) requereu hospitalização e nenhum óbito foi observado<sup>6</sup>. Meyets e cols. em 2020, também relataram 11 pacientes com diversas síndromes autoinflamatórias (n = 7) e imunodesregulatórias (n = 4), sendo que a necessidade de hospitalização global neste grupo foi de 54% (n = 6/11) e fatalidade de 9% (n = 1/11)<sup>4</sup>. Contudo, no grupo analisado por Meyets e cols., em 2020, de todos os pacientes que requereram internação hospitalar, a maioria (83%; n = 5/6) possuía diagnóstico de síndromes imunodesregulatórias, e o único óbito observado também possuía o mesmo diagnóstico sindrômico<sup>4</sup>. Shields e cols., em 2020, no Reino Unido, relataram três pacientes com síndromes autoinflamatórias diversas, sendo que nenhum paciente requereu internação e nenhum evento fatal foi observado<sup>7</sup>. Como observado na nossa casuística, cuja grande maioria dos pacientes era de síndromes com predisposição a inflamação, a neces-

## A

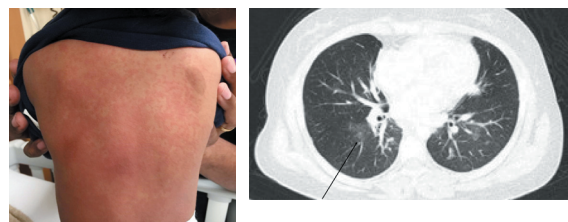
Total (n = 4)	Características (n, %)
Sexo feminino	n = 2 (50%)
Idade menor que 16 anos	n = 2 (50%)
Síndromes com predisposição a infecções	n = 2 (23%)
Síndromes com predisposição a inflamações	n = 2 (77%)
Em terapias crônicas	n = 4 (100%)
Uso crônico de colchicina	n = 1 (25%)
Uso crônico de terapia anti-IL1	n = 1 (25%)
Uso crônico de imunoglobulina humana	n = 3 (75%)
Sintomas respiratórios com alteração tomográfica	n = 2 (50%)
Bronquiectasias basais	n = 2 (50%)
Rash urticariforme	n = 1 (25%)
Rash psoríaseforme	n = 1 (25%)
Neutropenia	n = 1 (25%)
Pacientes recuperados	n = 13 (100%)

IL-1 = interleucina 1, IVIG = imunoglobulina humana intravenosa.

## B

Total (n = 4)	Características (n, %)
Cloroquina	n = 2 (50%)
Antibióticos	n = 0
Anti-coagulantes	n = 2 (50%)
Dose regular de IVIG	n = 2 (50%)
Dose extra de IVIG	n = 0
Dose regular de anti-IL1	n = 0
Dose extra de anti-IL1	n = 1 (25%)
Corticosteroides	n = 3 (75%)
Eventos adversos medicamentosos	n = 1 (25%)

## C



## Figura 2

Características clínicas e demográficas de pacientes com erros inatos da imunidade e infectados por COVID-19 que requereram internação hospitalar. A) Tabela descritiva dos dados clínicos e demográficos dos pacientes infectados. B) Medicamentos utilizados durante a internação. C) *Rash* urticariforme observado em paciente com CAPS-NLRP3. D) Alteração tomográfica observada em paciente com CVID e COVID-19

cidade de internação hospitalar foi de 28% (n = 2/7), e nenhum evento fatal foi observado, o que encontra-se próximo ao das demais casuísticas.

Até o momento, diversas drogas já foram consideradas em pacientes que requerem internação por COVID-19, com resultados variados entre elas, e nenhuma eficaz existe<sup>12,13</sup>. Somente um trabalho até o momento discorreu sobre o tratamento para SARS-CoV-2 em pacientes com EII, sendo as drogas já relatadas e aqui utilizadas, foram: hidroxiquina, corticoides sistêmicos, anticoagulante e medicamentos biológicos<sup>4</sup>. O uso de biológicos no tratamento de formas graves da SARS-CoV-2 já foi amplamente reportado, sendo os mais considerados anti-IL6 (tocilizumabe), anti-IL1 (anakinra), interferons ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e inibidores de jak-quinase (baricitinibe)<sup>14</sup>. O uso de canakinumabe ainda está em fase 3 pelo *clinical trials* (NCT04362813), contudo, neste estudo esta droga será utilizada para tratamento de manifestações pulmonares. Aqui, relatamos pela primeira vez, o uso de canakinumabe para tratamento de *rash* vasculítico com sucesso em um paciente com Síndrome Autoinflamatória Associada à Criopirina (CAPS), já em uso crônico da mesma.

Este trabalho apresenta ao menos duas limitações, que são o baixo número de pacientes analisados e o fato de tratar-se de análise retrospectiva. Vale ressaltar que dois pacientes com febre familiar do Mediterrâneo e dois pacientes com ICV já foram previamente reportados por Meyets e cols., em 2020.

## Conclusão

A principal observação foi que a necessidade de hospitalização e os eventos fatais em pacientes com EII varia nas coortes já descritas. Essa variabilidade parece que não depende exclusivamente da doença de base, mas sim do *status* da *performance* do indivíduo (múltiplas comorbidades ou drogas para tratamento).

Em comparação a pacientes com predisposição a infecções, os pacientes com predisposição a inflamações parecem ter evolução da infecção por SARS-CoV-2 mais leve. Contudo, parece que o comportamento da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças imunodesregulatórias tem evolução mais grave, seja pelo grau de imunossupressão da doença, ou secundário aos medicamentos usados. Por último, os pacientes com CAPS que se apresentem com *rash* vasculítico parecem ter uma boa resposta ao canakinumabe.

## Referências

1. Organização Mundial da Saúde [Internet]. Disponível em: <https://covid19.who.int>.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
3. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114.
4. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: An international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep 24:S0091-6749(20)31320-8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.010.
5. Cohen B, Rubinstein R, Gans MD, Deng L, Eisenberg R, Rubinstein A. COVID-19 Infection in Ten Common Variable Immunodeficiency Patients in New York City. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;9(1):504-7.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.006.
6. Haslak F, Yildiz M, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Aliyeva A, et al. Management of childhood-onset autoinflammatory diseases during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2020 Sep;40(9):1423-31. doi: 10.1007/s00296-020-04645-x.
7. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: the United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec 15:S0091-6749(20)32406-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620.
8. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020 Jul 16;69(3):379-88. doi: 10.33549/physiolres.934492.
9. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
10. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
11. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
12. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M; PREDICO Study Group, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):105-111. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.014.
13. Ying W, Qian Y, Kun Z. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. *Res Social Adm Pharm*. 2021 Jan;17(1):1978-83. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.04.001.
14. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmacologic-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1267-92. doi: 10.1007/s40265-020-01367-z.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Leonardo Oliveira Mendonça  
E-mail: [leonardo.mendonca@hc.fm.usp.br](mailto:leonardo.mendonca@hc.fm.usp.br)