



# UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ CAMPUS TOLEDO

## CURSO DE MEDICINA



### PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

#### TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

**Título original:** Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact

**Autores:** CANTINI, Fabrizio; NICOLLI, Laura; MATARRESE, Daniela; *et al.*

**Publicado em:** JOI. Abril 16, 2020

**DOI:** 10.1016/j.jinf.2020.04.017

### Terapia Baricitinibe no COVID-19: O estudo piloto sobre segurança e impacto clínico.

Como discutido neste Jornal recentemente<sup>1</sup> o SARS-CoV-2, um novo Beta-coronavirus, utiliza o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 para entrar nas células das vias aéreas. A endocitose viral é mediada por vários fatores, incluindo clatrina, o complexo de proteínas adaptadoras 2 (AP2) e a quinase de proteína associada ao adaptador 1(AAK1)<sup>2</sup>.

De acordo com um relato recente<sup>3</sup>, a doença causada pelo SARS-CoV-2, é caracterizada por três padrões clínicos: assintomático, doença leve a moderada e pneumonia severa com necessidade de admissão na Unidade de terapia Intensiva (UTI) em até 31% dos pacientes<sup>3</sup>.

Até o momento, não há uma terapia específica para a infecção de COVID-19. Nenhum benefício do tratamento com lopinavir-ritonavir foi visto em um

estudo recente. Hidroxicloroquina, atualmente utilizada devido ao seu efeito *in vitro* observado na redução da replicação viral, parece insatisfatória.

Elevação na resposta de citocinas/quimiocinas pró-inflamatórias parecem associadas com falência respiratória. Recentemente, tocilizumabe, um inibidor da interleucina 6, foi relatado como efetivo em pacientes com pneumonia severa por COVID-19<sup>6</sup>.

Baricitinibe, outro inibidor de liberação de citocina, parece uma interessante droga anti-inflamatória. É um inibidor da Janus Quinase (anti-JAK), autorizado para o tratamento de Artrite Reumatoide (RA) com boa eficácia e registros de segurança. Além disso, parece ter efeitos anti-virais pela afinidade com AP2-associada a proteína AAK1, reduzindo a endocitose do SARS-CoV-2.

Com base nisso, nós avaliamos a segurança da terapia de baricitinibe combinada com lopinavir-ritonavir na pneumonia moderada por COVID-19 e avaliamos os seus impactos clínicos.

Todos os pacientes hospitalizados (em março, entre os dias 16 a 30) com pneumonia moderada por COVID-19, maiores de 18 anos, foram tratados por 2 semanas com comprimidos de baricitinibe 4 mg/dia junto a terapia de ritonavir-lopinavir. Os últimos pacientes com pneumonia moderada por COVID-19 recebendo tratamento padrão (comprimidos de lopinavir/ritonavir 250 mg/duas vezes ao dia e hidroxicloroquina 400mg/dia/oral por 2 semanas) admitido antes da data do primeiro paciente tratado com baricitinibe serviram como controles. Antibióticos foram programados apenas no caso de suspeita de infecção bacteriana.

Os critérios de inclusão foram: a) positividade para SARS-CoV-2 no cotonete oral/nasal; b) presença de pelo menos três dos sintomas a seguir: febre, tosse, mialgia, fadiga; c) evidência radiológica de pneumonia. Depois da alta, pacientes tratados com baricitinibe foram acompanhados por mais 6 semanas. Critérios de exclusão: história de tromboflebite, infecção latente por tuberculose (Positividade do teste QuantiFERON Plus, Qiagen, Alemanha), gravidez e lactação.

Definição de COVID-19 leve a moderada: presença de pneumonia bilateral com ou sem opacidade em vidro fosco e ausência de consolidação, não requerendo intubação na admissão; saturação arterial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) >92% em ar ambiente, e taxa de pressão parcial de oxigênio arterial /fração de oxigênio inspirado (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) 100-300 mmHg. Parâmetros diariamente avaliados foram: febre, função pulmonar, Escore de Alerta Precoce Modificado (MEWS)<sup>10</sup>, pulso, pressão arterial. Depois das verificações iniciais, a imagem radiológica foi realizada sob demanda. As investigações laboratoriais incluíram contagem de células sanguíneas com contagem diferencial, testes para função hepática e renal, velocidade de sedimentação de eritrócitos (VHS), proteína C reativa (PCR) e procalcitonina.

O estudo foi aprovado pela Azienda-USL Toscana Centro Committee para uso off-label de drogas. Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre Esclarecido para participar do estudo.

Estatísticas descritivas, apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IQR), foram calculados usando Microsoft® Office Excel para Windows e ©2019 Minitab, LLC para Windows. Mann-Whitney Utest foi utilizado para comparações aos pares, teste de Wilcoxon para dados emparelhados, teste exato de Fisher para comparações de variáveis categóricas. Valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

Doze pacientes, 10 homens e 2 mulheres, com idade média de 63,5 (IQR: 57,7-72,2) anos foram admitidos nos hospitais no Prato e Alessandria. Características clínicas são mostradas na tabela 1.

As comorbidades foram similares nos dois grupos.

Tratamento com baricitinibe foi bem tolerado com nenhum efeito adverso sério (EAs). A terapia foi retirada em 1 paciente após 10 dias de tratamento devido à elevação consistente das transaminases (AST: 267 U/L; ALT: 298 U/L), provavelmente devido à terapia antiviral e não ao tratamento com baricitinibe, que é principalmente metabolizado pelos rins. Além disso, nenhuma infecção bacteriana ou oportunista, tromboflebite ou toxicidade hematológica foram observadas.

Os resultados estão resumidos na tabela 2. No geral, no grupo tratado com baricitinibe, todas as características e parâmetros da função respiratória melhoraram significativamente nas semanas 1 e 2 em comparação com a linha de base. Os valores de PCR diminuíram significativamente nos mesmos prazos. No grupo de controle, nenhuma mudança significativa foi registrada na semana 2 em comparação com a linha de base. Febre, SpO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, PCR e MEWS melhoraram significativamente no grupo tratado com baricitinibe comparado com os controles ( $p$ : 0,000; 0,000; 0,017; 0,023; 0,016, respectivamente). A transferência para UTI foi solicitada em 33% (4/12) dos controles e em nenhum dos pacientes tratados com baricitinibe ( $p$  = 0,093). A alta na semana 2 ocorreu em 58% (7/12) dos pacientes tratados com baricitinibe versus 8% (1/12) dos controles ( $p$  = 0,027). Na alta, 57% (4/7) tiveram teste de cotonete nasal/oral negativos.

Estes resultados preliminares em 12 pacientes com pneumonia moderada por COVID-19 confirmaram a segurança da terapia com baricitinibe em um contexto clínico diferente da AR<sup>7</sup>. Nenhuma infecção, efeitos adversos cardiovasculares e hematológicos ocorreram após 2 semanas de tratamento. A exposição por curto prazo ao medicamento pode provavelmente explicar a ausência dos supostos EAs. Para confirmar a segurança a longo prazo, os pacientes serão acompanhados por mais 6 semanas, mas o tempo restrito de tratamento e o curto tempo de meia-vida do medicamento (12,5 horas) sugerem como improvável a ocorrência de EAs tardios.

Notavelmente, tanto na semana 1 quanto na semana 2, a terapia com baricitinibe melhorou significativamente o quadro clínico e parâmetros laboratoriais, nenhum dos pacientes necessitou de suporte na UTI e a maioria dos pacientes receberam alta. Esses resultados provavelmente ocorreram devido à ação rápida da droga e o curto intervalo médio de 6 dias desde o início dos sintomas e início da terapia.

As principais limitações deste estudo piloto foram o desenho aberto, sem randomização, e o baixo número

de pacientes tratados. Não foi utilizado um grupo de controle adequado e isso é realmente necessário para demonstrar formalmente a eficácia da terapia.

O uso da terapia com baricitinibe pode limitar a síndrome de liberação de citocinas associada ao COVID-19 e pode ser útil porque atua contra uma ampla gama de citocinas. Embora nossos resultados não possam ser generalizados para todos os pacientes com COVID-19, acreditamos que esses dados são encorajadores em termos de segurança, melhoria do impacto clínico e redução da progressão da gravidade, e pode ser o primeiro passo para futuros estudos controlados e maiores.

#### Financiamento

Este trabalho foi parcialmente apoiado pelo Ministério da Saúde italiano "Ricerca Corrente" Linha 1.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os pacientes, enfermeiros e médicos que ajudaram a realizar este estudo.

**Tabela 1. Características demográficas, clínicas e laboratoriais de base de pacientes com COVID-19 tratados com baricitinibe ou com terapia padrão com COVID-19.**

Característica	Grupo com Baricitinibe	Terapia padrão Para COVID-19	Valor P
Número Paciente, N (%)	12 (100)	12 (100)	
Masculino/Feminino, N (%)	10/2 (83/17)	10/2 (83/17)	1
Idade, mediana (IQR)	63.5 (57.7-72.2)	63 (55.5-69.5)	0,707
Dias de intervalo dos sintomas iniciais E início da terapia, dias N	6 (4-6.25)	4.5 (4-5.25)	0,204
Tosse N (%)	10 (83)	12 (100)	0,478
Dispneia N (%)	10 (83)	9 (75)	1
Produção de escarro N (%)	4 (33)	3 (25)	1
Cefaleia N (%)	5 (42)	4 (33)	1
Diarreia N (%)	2 (17)	1 (8)	1
Ageusia/Anosmia N (%)	6 (50)	5 (42)	1

Hipertensão N (%)	3 (25)	2 (17)	1
Diabetes N (%)	3 (25)	4 (33)	1
COPD N (%)	2 (17)	3 (25)	1
CVD N (%)	2 (17)	2 (17)	1
Malignidade	0 (0)	1 (8)	1
Febre °C, mediana (IQR)	38 (37.4-38.2)	38.1 (37.7-38.7)	0,356
Frequência Respiratória N/min , mediana (IQR),	23 (19.5-24.2)	22 (19.7-24)	0,665
SpO2 (%), mediana (IQR)	91 (90-92.5)	92 (91.2-93)	0,157
PaO2/FiO2, mediana (IQR)	290 (199.2-292.2)	268.6 (264.4-295)	0,603
Frequência de Pulso, mediana (IQR)	82 (73-88.3)	90 (87.2-94.5)	0,069
SBP mm/Hg, mediana (IQR)	120 (110-131.2)	105 (100-111.25)	0,003
DBP mm/Hg, mediana (IQR)	70 (60-80)	62.5 (60-66.25)	0,094
WBC (x10 <sup>9</sup> /L) , mediana (IQR)	7.8 (5.8-10.8)	8.2 (7.3-8.8)	0,908
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L) , mediana (IQR)	6,5 (4.5-7.7)	6.9 (6.4-7.6)	0,707
Linfócitos (x10 <sup>9</sup> /L) , mediana (IQR)	0.7 (0.7-1.2)	0.89 (0.7-0.9)	1
Hemoglobina (g/L) , mediana (IQR)	118 (102-134.2)	125 (108-134)	0,568
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L) , mediana (IQR)a	203 (174-227)	366 (340-407)	0
ALT (U/L) , mediana (IQR)a	28.5 (23.5-52)	44 (37-50)	0,157
AST (U/L) , mediana (IQR)	34 (26.2-48)	44 (34.7-47)	0,525
Creatinina (mg/dl) , mediana (IQR)	1.0 (0.9-1.1)	1.00 (0.9-1)	0,583
PCR (mg/dl) , mediana (IQR)	8.2 (5.8-14.5)	3 (1.5-3.2)	0,002
Procalcitonina ng/ml, mediana (IQR)	0.7 (0.4-1.1)	1.2 (0.8-2.1)	0,902
MEWS, mediana (IQR)	3 (2-3.25)	3 (3-4)	0,544

Abreviações e símbolos: N= número; %= porcentagem; °C: Escala Celsius; min= minutos; SpO2= saturação periférica de oxigênio capilar; PaO2/FiO2= relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e oxigênio inspirado fracionário; SBP= Pressão sanguínea sistólica; DBP= Pressão sanguínea diastólica; WBC=Células sanguíneas brancas; AST= transaminase oxaloacética glutâmica sérica; ALT= alanina aminotransferase sérica; MEWS= Escore de Alerta Precoce; IQR: Amplitude interquartil.

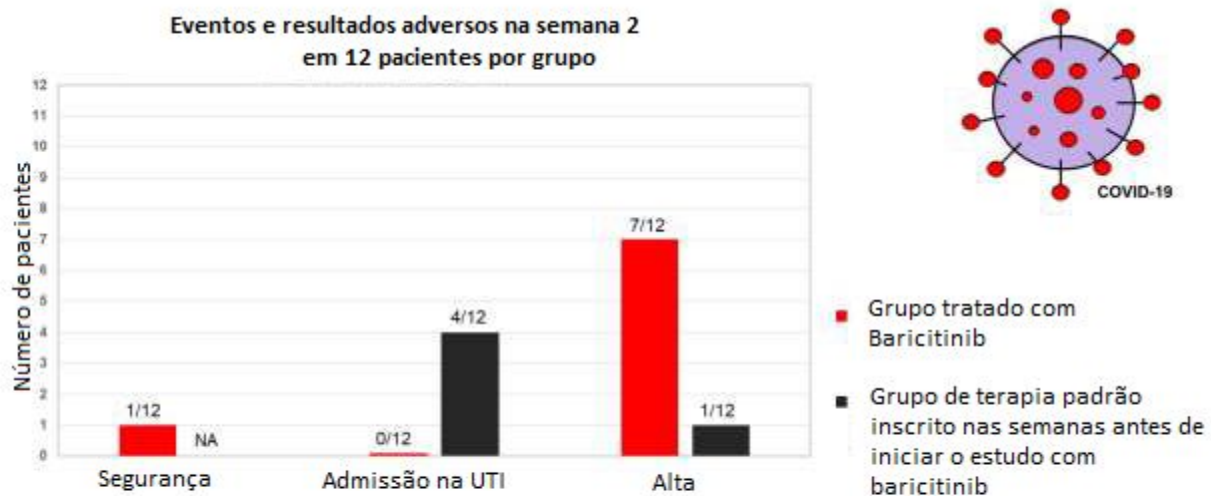
**Tabela 2:** Tratamento no grupo com baricitinibe e no grupo com o padrão: comparação dentro do mesmo grupo de tratamento e entre os 2 grupos de tratamentos diferentes.

	Linha de base	Tratamento com Baricitinib			Terapia Padrão			Baricitinib vs. Terapia Padrão	
		Semana 1	Semana 2	Valor P Linha de base e Valores vs. Semana 1* ou vs. Valores da Semana 2†	Linha de base	Semana 1	Semana 2	Valor P Linha de base e Valores vs. Semana 1* ou vs. Valores da Semana 2†	Valor P Semana 1* comparado ou Semana 2 † Comparado
Clínica, Laboratório, Parâmetros Respiratórios									
Tosse N (%)	10 (83)	8 (66)	0	0.640 * 0.000 †	12 (100)	10 (83)	9 (75)	0.478 * 0.217 †	0.640 * 0.000 †
Dispneia N (%)	10 (83)	1 (8)	0	<b>0.001 *</b> <b>0.000 †</b>	9 (75)	8 (67)	8 (67)	1.000 * 1.000 †	0.001 * 0.001 †
Produção de Escarro N (%)	4 (33)	1 (8)	1 (8)	0.317 * 0.317 †	3 (25)	3 (25)	3 (25)	1.000 * 1.000 †	0.590 * 0.217 †
Cefaleia N (%)	5 (42)	0	0	0.037 * 0.037 †	4 (33)	2 (17)	3 (25)	0.640 * 1.000 †	0.478 * 0.217 †
Diarreia N (%)	2 (17)	0	0	0.478 * 0.478 †	1 (8)	1 (8)	0	1.000 * 1.000 †	1.000 * NA †
Ageusia/ Anosmia N (%)	6 (50)	3 (25)	2 (17)	0.400 * 0.193 †	5 (42)	4 (33)	3 (25)	1.000 * 0.667 †	1.000 * 1.000 †
Febre, °C Mediana (IQR)	38 (37.4-38.2)	36.1 (36- 36.4)	36 (36- 36.1)	<b>0.001 *</b> <b>0.001 †</b>	38.1 (37.7- 38.7)	37.7 (37.1- 38.2)	37.8 (37.4- 38.1)	0.123 * 0.285 †	<b>0.000 *</b> <b>0.000 †</b>
Inspiração, N/min Mediana (IQR)	23 (19.5- 24.2)	18 (14- 20.2)	16 (16- 18)	<b>0.004 *</b> <b>0.010 †</b>	22 (19.7- 24)	19 (17.5- 21.7)	18 (16- 22.7)	0.063 * 0.885 †	0.603 * 0.094 †
SpO2, % Mediana (IQR)	91 (90- 92.5)	96 (96- 98.2)	97 (95.7- 98)	<b>0.000 *</b> <b>0.002 †</b>	92 (91.2- 93)	93.6 (90.8- 94.1)	93.1 (86.5- 94.2)	0.289 * 0.544 †	<b>0.000 *</b> <b>0.000 †</b>

PaO2/FiO2 Valor Mediana (IQR)	290 (199.2 - 292.2)	410 (315.7 -452)	421.5 (308.6 -456)	<b>0.000 *</b> <b>0.001 †</b>	268.6 (264.4- 295)	302.2 (240.1 - 405.7)	267.6 (144.2 - 350.5)	0.106 * 0.862 †	0.237 * 0.017 †
Frequência De Pulso, N/minuto Mediana (IQR)	82 (73-88.3)	70 (68- 76)	67 (63.2- 71.7)	<b>0.050 *</b> <b>0.077 †</b>	90 (87.2- 94.5)	85.5 (77.5- 93.5)	89 (84.5- 104.5)	0.433 * 1.000 †	<b>0.002 *</b> <b>0.000 †</b>
WBC, x109/L Mediana (IQR)	7.8 (5.8- 10.8)	7.3 (6.2-9)	7.2 (6.3- 9.3)	0.581 * 0.122 †	8.2 (7.3- 8.8)	6.9 (6.5- 7.4)	8 (7.4- 8.3)	0.013 * 0.931 †	0.389 * 0.634 †
Neutrófilos , x109/L Mediana (IQR)	6.5 (4.5-7.7)	5.2 (4.8- 6.9)	4.8 (4- 7.1)	0.351 * 0.201 †	6.9 (6.4- 7.6)	5.9 (5.2- 6.4)	6.8 (6.1- 7.2)	0.026 * 1.000 †	0.436 * 0.201 †
Linfócitos, x109/L Mediana (IQR)	0.7 (0.7- 1.2)	1.14 (0.9- 1.6)	1.3 (1.1- 1.6)	0.147 * 0.038 †	0.89 (0.7-0.9)	0.9 (0.7-1)	0.9 (0.7- 0.9)	0.624 * 0.817 †	0.187 * 0.092 †
Hb, g/L Mediana (IQR)	118 (102- 134.2)	122 (104- 128.1)	128 (119- 129)	0.411 * 0.451 †	125 (108- 134)	123 (112- 127.2)	121 (114- 130)	0.702 * 0.689 †	0.607 * 0.191 †
Plaquetas, x109/L Mediana (IQR)	203 (174- 227)	312 (233- 358)	354 (65- 512)	0.121 * 0.018 †	366 (340- 407)	358 (321- 461)	389 (315- 430)	0.468 * 0.624 †	0.315 * 0.468 †
ALT, U/L Mediana (IQR)	28.5 (23.5- 52)	49 (43.2- 57.2)	78 (43- 83.7)	0.712 * 0.838 †	44 (37-50)	56.5 (36- 67.2)	44.5 (39.5- 54.5)	0.094 * 0.419	0.624 * 0.141 †
AST, U/L Mediana (IQR)	34 (26.2- 48)	41 (37- 54)	48.5 (38- 58.5)	0.542 * 0.080 †	44 (34.7- 47)	44.5 (41.7- 51.5)	42.5 (35- 55.2)	0.624 †	0.665 * 0.453 †
Creatinina, mg/dl Mediana (IQR)	1 (0.9-1.1)	0.92 (0.8-1)	0.88 (0.7- 0.9)	0.478 * 0.238 †	1 (0.9-1)	1 (0.9- 1.1)	1.1 (1-1.2)	0.347 * 0.214 †	0.572 * 0.165 †
CRP, mg/dl Mediana (IQR)	8.2 (5.8- 14.5)	2.26 (0.9- 4.8)	1.07 (0.7- 3.4)	<b>0.003 *</b> <b>0.001 †</b>	3 (1.5-3.2)	1.7 (1.1- 8.5)	3.2 (2.1- 9.2)	0.171 * 0.225 †	0.862 * 0.023 †
Procalciton ina , ng/ml Mediana (IQR)	0.7 (0.4- 1.1)	0.8 (0.6- 1.3)	0.8 (0.7- 1.5)	0.625 * 0.567 †	1.2 (0.8- 2.1)	1.4 (07- 1.6)	1.2 (0.6- 1.3)	0.268 * 0.782 †	0.256 * 0.189 †
MEWS Mediana (IQR)	3 (2-3.25)	1 (1-1)	0 (0-1)	<b>0.000 *</b> <b>0.000 †</b>	3 (3-4)	2 (2-3)	2 (1- 6.2)	0.643 * 0.063 †	0.177 * 0.016 †

Transferência UTI N (%)	0	0 (0)	0 (0)	NA * NA †	0	3 (25)	4 (33)	0.217 * 0.093 †	0.217 * 0.093 †
Altas N (%)	0	3 (25)	7 (58)	0.217 * 0.005 †	0	0 (0)	1 (8)	NA * 1.000 †	0.217 * 0.027 †

**Abreviações e símbolos:** N: número; %: porcentagem; °C: Escala Celsius; min: minutos; SpO2: saturação periférica de oxigênio capilar; PaO2/FiO2: relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e oxigênio inspirado fracionário; SBP: Pressão sanguínea sistólica; DBP: Pressão sanguínea diastólica; WBC: Células sanguíneas brancas; AST: transaminase oxaloacética glutâmica sérica; ALT: alanina aminotransferase sérica; IU: unidade internacional; MEWS: Escore de Alerta precoce; IQR: Amplitude Interquartil. A análise estatística foi realizada utilizando o teste de Wilcoxon (para comparações pareadas) ou o teste de Mann-Whitney. O valor de p foi considerado significativo se <0,05.\*Diferenças entre os valores da linha de base e depois de 1 semana.† Diferenças entre os valores da linha de base e após 2 semanas. Grupo de terapia padrão: pacientes COVID-19 sob terapia respiratória padrão e tratamento com antirretrovirais e hidroxicloroquina que foram admitidos no hospital na semana anterior ao início da terapia com baricitinibe.



Fabrizio Cantini<sup>1</sup>  
 Laura Niccoli<sup>1</sup>  
 Daniela Matarrese<sup>2</sup>  
 Emanuele Nicastrì<sup>3</sup>  
 Paolo Stobbione<sup>4</sup>  
 Delia Goletti<sup>3</sup>

Prato, Italy; ORCID: 0000-0001-9167-9490; e-mail: Iniccoli64@gmail.com

2. Daniela Matarrese, MD, Health Director, Azienda USL Toscana Centro, Hospital of Prato, Italy.  
 E-mail: daniela.matarrese@uslcentro.toscana.it

1. Fabrizio Cantini MD, Chief of the Rheumatology Department, Azienda USL Toscana Centro, Hospital of Prato, Italy; ORCID: 0000-0002-7066-043X; e-mail: fbrzcantini@gmail.com  
 Laura Niccoli MD, Consultant, Rheumatology Department, Azienda USL Toscana Centro, Hospital of

3. Emanuele Nicastrì, MD, National Institute for Infectious Diseases, Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Via Portuense, 292, Rome 00149, Italy; e-mail: emanuele.nicastrì@inmi.it  
 Delia Goletti MD, Translational Research Unit, Department of Epidemiology and Preclinical Research, "L.

Spallanzani” National Institute for Infectious Diseases (INMI), IRCCS, Via Portuense 292, 00149 Rome, Italy. ORCID: 0000-0001-8360-4376. e-mail: delia.goletti@inmi.it

4. Paolo Stobbione, AOS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Rheumatology Unit – Alessandria, Italy. email: pstobbione@ospedale.al.it  
Running title. Baricitinib in COVID-19 pneumonia.  
Funding. This research was partially supported by the Italian ministry of Health, Ricerca Corrente,

Linea 1.

Corresponding author: Fabrizio Cantini MD, Department of Rheumatology, 3 Hospital of Prato, Italy; Phone: +39 0574 807578; Fax: +39 0574 802939; Mobile: +39 340 8075607  
e-mail: fbrzcantini@gmail.com

Este artigo foi publicado em 16 de abril de 2020, no j.jinf.

## Referências

1. Li R, Qiao S, Zhang G. Analysis of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) from different species sheds some light on cross-species receptor usage of a novel coronavirus 2019-nCoV. *J Infect.* 2020 Apr;80(4):469-496.
2. Conner SD, Schmid SL. Identification of an adaptor-associated kinase, AAK1, as a regulator of clathrin-mediated endocytosis. *J Cell Biol* 2002; 156: 921-929.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical characteristics of patients infected with 2019 novel

coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.

4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print].
5. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020; 369:m1432. doi: 10.1136/bmj.m1432.
6. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv:* 202003.00026v1.
7. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019; 58:1755-1766.
8. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395: e30-e31.
9. Goletti D, Lee MR, Wang JY, Walter N, Ottenhoff THM. Update on tuberculosis biomarkers: From correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology.* 2018 May;23(5):455-466.
10. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94:521–526.

---

**Traduzido por**<sup>1</sup>: Eluan Joel Rodrigues da Silva e Luan Gabriel Pinto

**Revisado por**<sup>1</sup>: Allan Leon Golfeto Pereira e Amanda Nardi Zanluchi

**Supervisão**<sup>2</sup>: Dr. Kléber Fernando Pereira



1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.