

RECOMENDAÇÕES PARA MANEJO DA COVID-19 PARA SBTMO

(ATUALIZADO EM 07 DE JULHO DE 2020 – POR DRA. CLARISSE MACHADO)



Introdução

Em dezembro de 2019 a China notificou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a ocorrência de um surto de pneumonia de etiologia desconhecida. O sequenciamento de DNA de amostras clínicas de pacientes de Wuhan revelou um novo coronavírus que apresentava 82% de homologia genética com o coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS CoV) (1). A rápida expansão do surto na China levou a OMS a declarar a situação como “emergência de saúde pública de interesse internacional” em 31 de janeiro de 2020 (2).

Em 12 de fevereiro de 2020, o International Committee on Taxonomy of Viruses denominou o novo coronavírus de SARS CoV-2, e o quadro clínico a ele associado de “Doença pelo Coronavírus 2019” (COVID-19) (3). Inicialmente limitada a Wuhan, a COVID-19 passou rapidamente a ser relatada em várias cidades chinesas e posteriormente em vários países. No dia 26 de fevereiro foi identificado o primeiro caso de COVID-19 na cidade de São Paulo, em paciente de 61 anos retornando da Itália, um dos países duramente atingidos pela pandemia de COVID-19 (4). Em 12 de março de 2020 a OMS passou a considerar o surto como pandemia (5).

Até 7 de julho de 2020 mais de 11,6 milhões de casos COVID-19 foram confirmados em todo o mundo, com mais 540 mil óbitos. Atualmente, os Estados Unidos, Brasil e Índia são os países com maior número de casos, sendo os EUA o país com maior número absoluto de óbitos (<https://coronavirus.ihu.edu/map.html>).

Casos de COVID-19 começam a ser diagnosticados em receptores de transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH), porém os fatores de risco para desfechos desfavoráveis ainda não foram estabelecidos. Dados do registro de COVID-19 proposto pelo EBMT sugerem menor gravidade em crianças em comparação com adultos e taxas de letalidade de até 30%, maiores portanto que na população em geral.

Como se trata de uma infecção emergente, é importante ressaltar que as orientações deste documento serão atualizadas ao longo do tempo, uma vez que as informações tanto sobre o SARS CoV-2 como a COVID-19 estão evoluindo rapidamente.

Aspectos Clínicos

Na população em geral, a infecção pelo SARS CoV-2 pode se apresentar de forma assintomática (cerca de 30% dos casos) (6), ou com quadros leves, moderados, graves (7). A doença sintomática evolui em 3 fases, a saber: fase aguda ou precoce (2 a 6 dias), fase progressiva (7 a 19 dias) e convalescença (10 a 33 dias) (8). O período de incubação varia de 1 a 14 dias, mas em geral é longo, cerca de 12 dias em 95% dos casos. Os sintomas mais frequentes são febre (89%), tosse (72%), perda de paladar (71%) e olfato (68%), mialgia (43%), entre outros (9,10). Cerca de 80% dos casos de COVID-19 apresentam formas leves da doença, 15% podem necessitar de hospitalização e 5% precisarão de tratamento em uma unidade de terapia intensiva (UTI) (11).

Após a primeira semana, os pacientes com COVID-19 podem entrar na fase de convalescença com melhora progressiva dos sintomas, ou entrar na fase progressiva, com piora do quadro clínico. Falta de ar com diminuição da saturação de O₂ e aumento da frequência respiratória são indicadores de COVID-19 grave e foram observados em 23% a 35% dos casos inicialmente relatados na China (7,9,12). A doença grave pode evoluir rapidamente para condições críticas que requerem ventilação mecânica. Pacientes que entram na fase crítica da doença apresentam taxas de letalidade de cerca de 50% (13). As taxas de letalidade no mundo estão ao redor de 6%, mas ultrapassam 10% em alguns países tais como França (17,9%), Itália (14,4%), e Reino Unido (14%) (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

Os fatores de risco para mortalidade por COVID-19 em adultos que necessitaram internação são: idade acima de 60 anos (OR=1,1; p=0,004); escore SOFA alto (OR = 5,7; p< 0,01) e D-dímero > 1µg/mL (OR 18,4; p=0,003) (14). Segundo alguns autores, a carga viral do SARS CoV-2 pode ser até 60 vezes mais alta nos casos graves em comparação com casos leves, e poderia ser usada como um biomarcador prognóstico (15).

Embora ainda incertas, algumas informações preliminares dos primeiros casos de COVID-19 em receptores de TCTH sugerem que pacientes imunocomprometidos podem desenvolver uma forma diferente da doença (16).

Vírus respiratórios e o TCTH

Embora indesejáveis, os vírus respiratórios (VR) são visitantes sazonais bem conhecidos das unidades de TCTH. São causadores de grande morbidade e mortalidade, e várias medidas preventivas tomadas em conjunto são necessárias para controlar a transmissão dos VR.

Os profissionais de saúde e os receptores de TCTH estão familiarizados com as políticas de VR nas enfermarias e unidades ambulatoriais. Entre outras, as informações sobre higiene das mãos, etiqueta da tosse, uso adequado de máscaras, vigilância diária de sintomas respiratórios e autorrelato de sintomas fazem parte de programas de educação continuada na maioria dos centros de TCTH. No que diz respeito à adesão às medidas de prevenção, os programas de educação continuada em VR têm representado uma vantagem sobre outros serviços de saúde durante a pandemia do COVID-19.

O presente documento resume as recomendações da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula (SBTMO) para o gerenciamento do COVID-19 no cenário do HSCT.

Centros de TCTH

Na ausência de uma vacina eficaz, a principal estratégia de prevenção é evitar a exposição ao SARS CoV-2. Os receptores de TCTH, candidatos e doadores devem limitar sua exposição a indivíduos infectados o máximo possível e seguir rigorosamente as práticas de prevenção.

Nesse ponto, recomenda-se o reforço de ações educativas para funcionários, doadores, candidatos, parentes e receptores de TCTH. A equipe de educação continuada deve preparar materiais educativos com informações escritas sobre a pandemia do COVID-19, lembrando as medidas para controlar a transmissão dos VRs, como higiene das mãos, etiqueta da tosse, uso de máscaras e distanciamento social. Em muitos locais esta é uma atividade desenvolvida junto com o grupo de controle de infecção hospitalar.

Os centros de TCTH devem ter áreas e equipes separadas para pacientes com COVID-19 e sem COVID-19, e seguir as recomendações definidas pelas autoridades nacionais, bem como as políticas locais ou institucionais. Dentro dessas recomendações são fundamentais o oferecimento de testes para diagnóstico de COVID-19, disponibilizar equipamento de proteção individual (EPI) adequado e em quantidade suficiente, e ter uma equipe treinada no manejo de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19.

Transplantes não urgentes devem ser adiados, especialmente para doenças não malignas. Da mesma forma, consultas não essenciais devem ser canceladas ou usar telemedicina, se possível. As visitas devem ser proibidas nas unidades ou restritas o máximo possível.

Os centros de TCTH devem assegurar a disponibilidade das células tronco-hematopoiéticas (CT) congelando o produto antes do início do condicionamento. Caso não seja possível, é recomendável ter um doador alternativo como back-up. O sangue periférico deve ser preferido como fonte de CT, a menos que haja uma forte indicação de medula óssea.

Profissionais de Saúde

Os profissionais de saúde devem seguir os protocolos locais, institucionais e nacionais de COVID-19. Os funcionários com sintomas respiratórios devem ser testados para SARS CoV-2 por PCR com transcrição reversa (RT-PCR). No caso de um diagnóstico de COVID-19, o profissional de saúde deve ficar ausente por 14 dias e ser testado novamente após esse período. Para o retorno ao trabalho são necessários dois testes de RT-PCR negativos dentro de um intervalo de 7 dias e resolução total dos sintomas.

O teste de RT-PCR também é recomendado em profissionais assintomáticos que tenham tido contato com caso suspeito ou comprovado de COVID-19.

Em caso de diagnóstico de infecção pelo SARS CoV-2 ou de COVID-19 em paciente ou funcionário de unidade de TCTH, toda a unidade deve ser testada por RT-PCR para identificação de casos assintomáticos ou pré-sintomáticos. Pacientes com resultado positivo devem ser removidos para área de COVID-19. Profissionais de saúde com teste positivo devem ser afastados por 14 dias e seguir orientações para retorno às atividades (vide acima).

Após identificação dos infectados e tomadas as devidas providências, dado o longo período de incubação do SARS CoV-2 recomenda-se testagem periódica semanal para profissionais que tenham contato direto com os pacientes (médicos, fisioterapeutas, etc). Demais membros da equipe poderão ser testados quinzenalmente.

Esta testagem periódica deve ser feita por pelo menos um mês após a identificação do caso índice. A continuidade da testagem periódica vai depender da estabilização dos casos na unidade ou hospital e deverá ser definida localmente. Quanto maior for a eficiência do programa local de controle de vírus respiratórios, menor será o tempo de testagem periódica na unidade.

Os funcionários devem considerar o uso de uniformes e trocar as roupas de rua pelas roupas do hospital quando chegarem à unidade de TCTH. As máscaras são importantes para limitar a disseminação do SARS CoV-2 e reduzir o risco de infecção dos profissionais de saúde. As máscaras cirúrgicas são recomendadas no hospital e as máscaras N95 ou similares e os protetores oculares ou faciais são obrigatórios em áreas de COVID-19 (16).

Devido à sobrecarga de trabalho em circunstâncias estressantes, não deve ser subestimado o impacto psicológico da COVID-19 na equipe (17). O profissional de saúde deve ter intervalos regulares de descanso e receber apoio da equipe em relação ao gerenciamento do estresse para evitar a fadiga do cuidador. Os funcionários devem receber orientações sobre como priorizar o sono, manter uma boa comunicação com seus colegas, manter contato com membros da família e atividades físicas e de lazer.

Doadores

Os doadores dentro de 28 dias antes da doação devem manter as práticas de boa higiene, evitar viagens desnecessárias, lugares lotados e reuniões com grandes grupos de pessoas. Recomenda-se que os doadores sejam testados quanto ao COVID-19 antes de iniciar o procedimento de mobilização.

Os doadores com COVID-19 devem ser excluídos da doação por 3 meses. Em caso de urgência, pode ser considerada uma coleta mais precoce desde que o doador esteja bem, com teste negativo para COVID-19 e se não houver doador alternativo apropriado. Uma avaliação cuidadosa dos riscos deve ser feita caso a caso.

No caso de contato próximo com uma pessoa diagnosticada com COVID-19, a doação deve ser adiada por pelo menos 28 dias e o doador monitorado de perto para avaliar o aparecimento de sintomas de COVID-19 (16).

Candidatos a TCTH

Os candidatos a transplante devem minimizar o risco de infecção por SARS CoV-2, idealmente através de isolamento domiciliar 14 dias antes do condicionamento. Consultas hospitalares desnecessárias devem ser evitadas. Os candidatos devem ser testados para SARS CoV-2 pré-admissão, independentemente de sintomas. O resultado deve ser negativo antes de iniciar o condicionamento.

O TCTH deve ser adiado por 3 meses em candidatos com infecção por SARS CoV-2 ou COVID-19. No caso de doença de alto risco, o transplante deve ser adiado de 21 a 28 dias. São necessários dois exames negativos com intervalo de 24 horas para admissão na unidade.

Em caso de contato com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19, qualquer procedimento (mobilização, coleta, condicionamento) deve ser adiado por 14 dias (preferencialmente 21), e o candidato monitorado quanto ao aparecimento de sintomas. O teste de RT-PCR deve ser negativo antes do transplante.

Receptores de TCTH

Os receptores de TCTH devem evitar a exposição a indivíduos infectados e aderir às medidas básicas de prevenção, como higiene das mãos e distanciamento social. Se for necessário viajar, deve-se dar preferência a carro particular e evitar o transporte público (metrô, ônibus, trem e transporte aéreo).

Todos os pacientes, independentemente da presença de sintomas, devem ser testados para SARS CoV-2 antes de entrar na enfermaria de TCTH. O teste para SARS CoV-2 também deve ser feito em caso de contato com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19 e sempre que houver sintomas

respiratórios. Se houver uma forte suspeita de COVID-19 e a RT-PCR resultar negativa, o teste deve ser repetido (falso negativo).

Pacientes com teste positivo para SARS CoV-2 ou outro vírus respiratório devem ser removidos de quartos com fluxo laminar ou com filtro HEPA e pressão positiva, a menos que a ventilação possa ser desligada.

Pacientes com resultado positivo para SARS CoV-2 em amostra do trato respiratório superior devem ser submetidos a tomografia de tórax e oximetria para avaliação do comprometimento pulmonar. Devido ao risco de transmissão ao profissional de saúde, o lavado broncoalveolar (LBA) não é recomendado no caso de COVID-19, a menos que haja suspeita de coinfeção.

Os pacientes com COVID-19 devem aderir às precauções de contato e gotículas e ser mantidos em isolamento por pelo menos 14 dias após o desaparecimento dos sintomas. A PCR deve ser repetida semanalmente para avaliar a duração da excreção viral e a possibilidade de afrouxamento das precauções.

Diagnóstico

Fase aguda ou precoce: O padrão ouro no diagnóstico do SARS CoV-2 no momento é a RT-PCR. A amostra respiratória deve ser coletada entre 4-5 dias a 7-10 dias do início dos sintomas para melhor performance do teste. A coleta logo no início dos sintomas pode levar a resultados negativos e deve ser repetida após 72h nos casos fortemente suspeitos. O SARS CoV-2 é mais frequentemente detectado no lavado broncoalveolar (93%). No entanto, devido ao alto risco de exposição profissional, o procedimento está recomendado. Outras amostras respiratórias que apresentam maior positividade são escarro (72%), swab nasal (63%) e saliva (87%) (18,19). Excreção prolongada acima de duas semanas assim como carga viral elevada são mais frequentemente observadas em casos graves de COVID-19 (20).

Fase de convalescença: De modo geral, a soroconversão ocorre relativamente tarde na infecção, com pico de anticorpos neutralizantes entre 10 a 15 dias do início dos sintomas (20). Na primeira semana de doença, apenas 50% dos pacientes desenvolvem anticorpos específicos (21). Assim, os testes sorológicos têm um papel limitado no diagnóstico de infecção aguda, mas podem ajudar retrospectivamente na confirmação diagnóstica em caso de falso negativo da RT-PCR. Até o momento, poucos estudos avaliaram a dinâmica de anticorpos IgM e IgG específicos e a duração da imunidade não é bem conhecida. Embora já estejam disponíveis testes sorológicos com taxas de sensibilidade e especificidade relatadas de cerca de 90% (22), é importante destacar que esse é um campo em rápida evolução e testes melhores de segunda geração são aguardados. Ainda não estão estabelecidos os níveis de anticorpos que conferem proteção contra a infecção pelo SARS CoV-2 e a duração da imunidade (23).

Tratamento

No momento, nenhuma recomendação pode ser feita sobre terapias específicas em casos graves de COVID-19 em receptores de TCTH devido à escassez de dados e risco-benefício ainda desconhecido. Além disso, não se sabe se os receptores de TCTH com infecção assintomática ou casos leves de COVID-19 podem se beneficiar de qualquer tratamento específico. A

imunossupressão e o tratamento de co-patógenos bacterianos, fúngicos ou virais devem ser mantidos.

Até agora, o manejo da COVID-19 em receptores de TCTH deve se basear em:

1) Antiviral, de preferência em estudo prospectivo controlado. Até o momento, nenhum medicamento antiviral mostrou melhora clínica significativa quando usado em casos graves de COVID-19 (24,25), ou foi estudado em receptores de transplante. Portanto, nenhuma recomendação pode ser feita neste momento. 2) Monitoramento de d-dímero para avaliação de dano endotelial e uso profilático de heparina (se não for contraindicada) para prevenir complicações trombóticas. 3) Diagnóstico e gerenciamento da tempestade de citocinas, monitorizando proteína C reativa, interleucina-6, ferritina e estabelecendo protocolos para a introdução de tocilizumabe, corticosteróides, imunoglobulinas ou outros medicamentos para esse fim (<https://www.ebmt.org/covid-19-webinars>).

A terapia com plasma convalescente de COVID-19 foi recentemente aprovada em vários países. Terapias com plasma convalescente mostraram-se eficaz na pandemia de influenza H1N1, bem como nas epidemias de SARS CoV-1 em 2003 e de MERS CoV em 2012. No entanto, pequeno estudo, randomizado e aberto, de plasma convalescente em casos graves ou críticos de COVID-19 não mostrou melhora no tempo de resposta clínica (26).

COVID 19 e principais mudanças nos centros de TCTH no Brasil

Estamos vivenciando uma nova realidade. Muitas de nossas rotinas, equipe e área física necessitaram ser modificadas devido a pandemia. Só o tempo dirá até quando, mas provavelmente até que apareça uma vacina ou tratamento eficaz para a COVID-19.

A curto prazo, as principais mudanças nos centros brasileiros de TCTH são:

- ✓ Testagem de candidatos, doadores, pacientes e acompanhantes assintomáticos que entram na unidade de TCTH;
- ✓ Preparar-se para o impacto financeiro pela necessidade de garantir os insumos diagnósticos e de rastreamento de casos, ou seja, maior número de testes para acompanhamento dos casos de COVID-19, para viabilizar a testagem pós-exposição, etc.
- ✓ Definição de algoritmos de testagem em caso de exposição de pacientes ou funcionários a casos suspeitos ou confirmados de COVID-19;
- ✓ Definição de protocolos para o tratamento e manejo das complicações do COVID-19;
- ✓ Necessidade de garantir distanciamento social em áreas de ambulatório ou hospital-dia;
- ✓ Definição de protocolos para acomodação de pacientes em casas de apoio, caso seja necessária;
- ✓ Necessidade de desenvolvimento ou aprimoramento de programas vigentes de educação continuada sobre vírus respiratórios.

Dificuldades inesperadas criam oportunidades de mudança. Cada centro de TCTH tem suas peculiaridades e deve usar a criatividade para adaptar racionalmente as recomendações acima.

Essas recomendações podem ser modificadas a qualquer momento, com base em novas informações que surjam sobre a prevenção do SARS CoV-2 e o gerenciamento do COVID-19.

Referências

1. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020;16(10):1686–97. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/SARS-CoV-2-risk-assessment-14-february-2020.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report Jan 31st [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ De, Gulyaeva AA, Haagmans BL, et al. The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv.org*. 2020.
4. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Coletiva de Imprensa 26 fev 2020 - COVID19 [Internet]. 2020. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/26/COE-COVID19-COLETIVA-DE-IMPRESA.pdf>
5. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 52 [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_4
6. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr 9;(January):100118.
7. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;2019(20):1–8.
8. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28;1–19.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
10. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;1–18.
11. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568–76.
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
13. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of

- adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* (London, England). 2020;395(10229):1054–62.
15. Liu Y, Yan L, Wan L, Xiang T, Le A, Liu J, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):656–7.
 16. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0>
 17. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw open*. 2020;3(3):e203976.
 18. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 Mar 11;2–3.
 19. To KK, Tsang OT-Y, Leung W, Tam AR, Wu T, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;(January).
 20. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul;26(7):842–7.
 21. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May 1;581(7809):465–9.
 22. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27;29(9):2341–86.
 23. Lerner AM, Eisinger RW, Lowy DR, Petersen LR, Humes R, Hepburn M, et al. The COVID-19 Serology Studies Workshop: Recommendations and Challenges. *Immunity*. 2020 Jun;(January):19–21.
 24. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99.
 25. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 7;395(10236):1569–78.
 26. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *Jama*. 2020;