

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação prognóstica do uso de imunoglobulina na COVID-19

Ana Clara Carvalho de Oliveira, Verônica Soares Monteiro

RESUMO

A imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) pode ser usada como coadjuvante no tratamento de pneumonia grave causada por influenza, mas há controvérsias sobre efeito prognóstico em outras infecções virais, como na pneumonia causada pelo coronavírus. Com o intuito de analisar os desfechos intra-hospitalares do uso de IGIV como tratamento adjuvante na síndrome respiratória por COVID 19, foram avaliados 150 pacientes com coronavírus internados em UTI, sendo 72 pacientes que usaram IGIV (GS) e 78 controles (GC). A idade média foi 56,8 anos, sendo predominante o sexo masculino (75,3%). Os grupos foram homogêneos em relação a comorbidades, exceto pela maior prevalência de obesos no GS. Os pacientes que fizeram IGIV tiveram maior grau de acometimento pulmonar em tomografia (p: 0,009). Em relação a gravidade, o valor de SAPS III médio admissional foi 49,3 no GS vs 44,8 no GC (p <0,001). Sobre os desfechos, o GS teve maior: tempo de ventilação mecânica (51 x 22 dias) (p < 0,001), indicação de diálise (33,3% vs 12,8%) (p 0,003) e taxa de infecção relacionada à assistência (36,1% vs 11,5%) (p <0,001). A mortalidade foi 37,5% no GS vs 19,2% GC (p: 0,013). A mortalidade, assim como demais desfechos intra-hospitalares negativos foram mais prevalentes na população avaliada, mas devido a diferenças entre os grupos do estudo não foi possível inferir se a imunoglobulina teve interferência no pior desfecho.

Palavras-chave: infecção por coronavírus; cuidado intensivo; determinantes de mortalidade; imunoglobulina humana intravenosa.

INTRODUÇÃO

No Brasil, o primeiro caso do coronavírus notificado foi em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo, chegando ao estado de Pernambuco no dia 5 de março. Desde então foram milhares de mortes decorrentes da doença representando uma crise sem precedentes para a saúde pública. (1) A maior parte dos casos apresenta quadros leves, mas alguns pacientes podem apresentar pneumonia grave, edema pulmonar e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). (2) O quadro clínico típico é de febre e tosse, que podem ser acompanhados por dispneia. (2).

Alguns pacientes desenvolvem manifestações típicas de choque, incluindo extremidade frias e pulsos periféricos finos.

Muitos deles, apresentam acidose metabólica, insuficiência hepática e renal, além da lesão pulmonar grave, (8) com possibilidade de evoluir para falência de múltiplos órgãos e óbito. (2) Naqueles que progrediram rapidamente para condições críticas, foram observados aumento da contagem de linfócitos periféricos e fatores inflamatórios elevados, indicando uma resposta imune. Experiências anteriores com SARS mostraram que a principal patogênese da disfunção de órgãos estava na desregulação geral das citocinas. (3)

Os fatores de risco para a hospitalização por COVID-19 são idade maior que 60 anos e presença de comorbidades como hipertensão, diabetes, cardiopatias e doenças respiratórias. Essa faixa etária foi a

Autor Correspondente:

Ana Clara Carvalho de Oliveira
e-mail: accomedicina@gmail.com

mais hospitalizada em 2020 com diagnóstico de SRAG.(26) A taxa de mortalidade de pacientes gravemente enfermos com pneumonia COVID-19 chega a 61,5%.(4)

Várias terapias potenciais, incluindo intervenções de suporte, agentes imunomoduladores, terapia antiviral e transfusão de plasma convalescente, foram provisoriamente aplicadas, mas um consenso unificado ainda não foi alcançado. (1,5)

A imunoglobulina intravenosa tem sido usada clinicamente, como uma droga adjuvante no tratamento de pneumonia grave causada por influenza. (1) Existem relatos na literatura sobre o uso de IGIV na infecção por MERS (Middle East Respiratory Syndrome, causa por vírus da mesma família do coronavírus), mas não há evidências de que IGIV tenha atividade anti-MERS, uma vez que a eficácia específica não foi relatada. (6,15)

A IGIV foi incluída como sugestão na Trial Version 7 of National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine para uso como adjuvante no tratamento da pneumonia COVID-19 grave. (5)

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) pode ser aplicada como tratamento adjuvante de pacientes em estado crítico, por ser um produto sanguíneo purificado a partir do plasma misto de pessoas saudáveis, sendo rica em anticorpos IgG bacterianos e virais. A infusão pode melhorar o nível de IgG no soro, neutralizando eficazmente os patógenos do trato respiratório do sistema do paciente, promovendo a recuperação da doença e encurtando o curso da doença. O uso de IVIG também pode influenciar o processo de diferenciação e maturação dos

linfócitos, dificultando a resposta imunológica normal dos leucócitos, inibindo a produção de fatores inflamatórios e, assim, reduzindo a lesão inflamatória encontrada pelos pacientes. (5) Em pacientes com pneumonia por COVID-19, foi relatada redução estatisticamente significativa da mortalidade em 28 dias, menor permanência na UTI e permanência hospitalar no grupo IGIV. (1)

O objetivo deste estudo é avaliar se o uso da IGIV poderia alterar o prognóstico e a evolução clínica, considerando tempo de ventilação mecânica, necessidade de realização de terapia renal substitutiva e incidência de infecções relacionadas à assistência dos pacientes críticos com diagnóstico de COVID19 (RT PCR) e SRAG confirmados internados nas UTIs-COVID de um hospital privado.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com dois grupos, realizado a partir da análise de prontuário. A população de estudo foi composta por pacientes internados nas UTIs de adulto com SRAG COVID confirmado por RT PCR no período de abril de 2020 a março de 2021, que realizaram tomografia computadorizada de tórax sem contraste na admissão na UTI ou nos primeiros dias do internamento. Um grupo fez uso de imunoglobulina em alta dose 0,3-0,5 g por kg de peso por dia durante cinco dias, pareado a um grupo que não fez uso, com um total de amostra de 150 pacientes. Os critérios utilizados para uso de imunoglobulina ficaram a cargo dos médicos assistentes e consideraram piora radiológica com pneumonia bilateral extensa, já em uso de corticoide em altas

doses, com piora do sintoma da dispneia e necessidade de alto fluxo de oxigênio.

Os casos de SRAG atenderam, simultaneamente, a quatro critérios: (i) febre, mesmo que autorreferida; (ii) tosse ou dor de garganta; (iii) dispneia ou saturação de O₂ < 95% ou desconforto respiratório; e (iv) hospitalização ou evolução a óbito independentemente de hospitalização prévia. (7)

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, foram calculadas as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias e medianas para resumir as informações, e desvios-padrão, mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados.

O teste Qui-Quadrado foi aplicado para o estudo de associação entre variáveis qualitativas. Para a comparação dos grupos em relação as variáveis quantitativas idade e SAPs foi utilizado o teste t-Student. Em relação as outras variáveis quantitativas (SOFA e tempos) utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitnet, devido a não normalidade dos dados. O nível de significância assumido foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS – Statistical Package for Social Sciences, versão 21.0 (IBM, Armonk, NY).

Para obter uma análise global foi utilizada a técnica de Regressão Logística que permite avaliar ao mesmo tempo todos os efeitos. Foram incluídas na regressão todas as variáveis que apresentaram p-valor < 0,15 na análise univariada, A seleção das variáveis foi feita através do método *stepwise forward*, estabelecendo-se nível de

significância de 0,05 para entrada de variáveis e de 0,10 para saída de variáveis.

Com o objetivo de identificar os principais fatores (variáveis) que alteram o risco de morrer independente dos grupos, foi realizada inicialmente uma análise univariada. O teste utilizado para a comparação da proporção de óbito nas diferentes categorias foi o teste Qui-Quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5.

Para obter uma análise global foi utilizada a técnica de Regressão Logística que permite avaliar ao mesmo tempo todos os efeitos. Foram incluídas na regressão todas as variáveis que apresentaram p-valor < 0,15 na análise univariada, ou seja, as variáveis; idade, sexo, grupo, has, obesidade, dpoc, outras comorbidades, infecção secundária, alto suporte de O₂, tempo de internamento, ecmo, trs e saps%. A seleção das variáveis foi feita através do método *stepwise forward*, estabelecendo-se nível de significância de 0,05 para entrada de variáveis e de 0,10 para saída de variáveis. Desta forma, permaneceram no modelo as variáveis; obesidade, dpoc, alto suporte de O₂, trs e saps%. As variáveis selecionadas tiveram suas eventuais interações examinadas em uma matriz de correlação, sendo incorporada no modelo todas as interações com coeficiente de correlação $\geq 0,5$. (Tabela 5). Apresentamos os coeficientes do modelo de regressão com as correspondentes significâncias, a estimativa do *odds ratio* e seus respectivos intervalos de confiança.

RESULTADOS

Análise Comparativa entre os Grupos

A amostra total foi composta por 150 pacientes adultos internados no período, sendo 72 (48%) que fizeram uso da IG1 (caso) e 78 (52%) que não usaram IG2 (controle). A idade média foi 64,8 (DP=13,1) variando de 18 a 94 anos, sendo 113 (75%) homens. Os grupos eram homogêneos entre si, sendo maior parte de homens nos dois grupos, com comorbidades semelhantes, excetuando-se que no grupo caso, havia maior população de obesos, representando 41,7% do grupo, $p < 0,001$. O uso de corticoide em altas doses foi em 74 pacientes (94,7%) no grupo controle e em todos os pacientes do grupo caso. (Tabela 1)

Em relação ao comprometimento pulmonar identificado na tomografia computadorizada do tórax, não foi identificada diferença estatisticamente significativa. A tomografia era realizada na admissão ou em momento de piora do quadro do clínico. Entre os pacientes que tinham >75% do pulmão comprometido com vidro fosco, segundo o radiologista, 16 (22,2%) eram do grupo caso. (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação dos dados epidemiológicos e clínicos entre os grupos

Variáveis	Total N = 150	Controle n = 78	Caso n = 72	p-valor
Idade (anos) - Média (DP)	64,8 (13,1)	65,1 (13,3)	64,5 (12,9)	0,765
Sexo masculino	113 (75,3%)	60 (76,9%)	53 (73,6%)	0,638
Diabetes Mellitus	52 (34,7%)	32 (41,0%)	20 (27,8%)	0,089
Hipertensão arterial	97 (64,7%)	48 (61,5%)	49 (68,1%)	0,404
Obesidade	42 (28,0%)	12 (15,4%)	30 (41,7%)	<0,001*
DPOC	37 (24,7%)	19 (24,4%)	18 (25,0%)	0,928
Transtorno ansiedade	19 (12,7%)	5 (6,4%)	14 (19,4%)	0,016*
Doença renal crônica	12 (8,0%)	7 (9,0%)	5 (6,9%)	0,647

Insuficiência Renal em Diálise	2 (1,3%)	2 (2,6%)	0 (0%)	0,497
Outras comorbidades	55 (36,7%)	25 (32,1%)	30 (41,7%)	0,222
Achados tomográficos				0,009*
< 25% de comprometimento	54 (36,0%)	30 (38,5%)	24 (33,3%)	
25 - 50% de comprometimento	41 (27,3%)	24 (30,8%)	17 (23,6%)	
50 - 75% de comprometimento	36 (24,0%)	21 (26,9%)	15 (20,8%)	
> 75% de comprometimento	19 (12,7%)	3 (3,8%)	16 (22,2%)	

* estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

DP = Desvio Padrão; P₂₅ = Percentil25; P₇₅ = Percentil75

Pode-se afirmar que existe diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos apenas com relação presença de infecção secundária (infecção relacionada à assistência segundo os critérios da Anvisa), SOFA 48h e 72h e SAPS valor absoluto e percentual. (Tabela 2).

Comparando os grupos em relação à evolução durante o internamento, 97 pacientes (64,7%), necessitaram e de suporte alto de oxigênio, com uso de máscara não-reinalante ou cateter nasal de alto fluxo. Destes 36(46,2%) no grupo controle e 61(84,7%) do grupo caso ($p < 0,001$). Cerca de 73 (48,7%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva, sendo 22(28,2%) do grupo controle e 51 (70,8%) do grupo caso, $p < 0,001$. Dos que fizeram uso de ventilação mecânica tempo médio em dias foi 8,5 (mediana 7-18), no grupo controle e 13 (mediana 7-30) grupo caso, $p < 0,001$. (Tabela 3).

Tempo médio de internamento no grupo caso foi maior que o grupo controle, 18 dias (mediana 11-36 dias) no grupo caso, contra 6,5 dias (medias 3-15), $p < 0,001$. Em torno de 60 pacientes (83,3%) do grupo caso, permaneceu mais que 7 dias na UTI,

enquanto do grupo controle foram 34 pacientes (43,6%), $p < 0,001$. Em relação a variáveis como necessidade de prona e uso de ECMO, não houve diferença estatisticamente significativa. (Tabela 3)

Análise dos fatores de risco para mortalidade - Abordagem univariada

Avaliando os fatores associados à mortalidade hospitalar, com análise univariada, foram incluídos idade > 65 anos ($p < 0,001$), apresentar infecção secundária ($p 0,008$), necessitar de alto suporte de O₂ ($p < 0,001$), necessitar de TRS ($p < 0,001$) e SAPS maior ($p 0,002$). Variáveis como sexo, HAS, DPOC, DM e achados tomográficos não tiveram significância estatística. (Tabela 4)

Vendo cada variável separadamente, independente do grupo, pelo método Stepwise forward é possível inferir que a necessidade de suporte de alto fluxo de oxigênio e necessidade de TRS contribuem independentemente para a mortalidade. (Figura 1). Variáveis excluídas foram idade, sexo, grupo IGIV, HAS, tempo de internamento e uso de ECMO.

Tabela 2. Comparação dos grupos com relação aos dados de evolução no internamento.

VARIÁVEL	TOTAL N = 150	CONTROLE n = 78	CASO n = 72	p-valor
Infecção Secundária	35 (23,3%)	9 (11,5%)	26 (36,1)	<0,001*
SOFA Admissão				0,299
Mediana (P ₂₅ - P ₇₅)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	2 (2 - 2)	
SOFA 48h				0,002*
Mediana (P ₂₅ - P ₇₅)	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	2 (2 - 3)	
SOFA 72h				0,001*

Mediana (P ₂₅ - P ₇₅)	2 (2 - 3)	2 (0 - 2)	2 (2 - 4)	
SAPS Valor	-			<0,001*
Média (DP)	46,9 (7,3)	44,8 (6,4)	49,3 (7,6)	
SAPS %				<0,001*
Média (DP)	15,4 (10,4)	12,4 (8,0)	18,7 (11,8)	

* estatisticamente significante ($p < 0,05$). DP = Desvio Padrão; P₂₅ = Percentil25; P₇₅ = Percentil75

Tabela 3. Comparação dos grupos com relação aos dados de evolução no internamento.

VARIÁVEIS	TOTAL N = 150	CONTROLE n = 78	CASO n = 72	p-valor
Alto Suporte de O ₂	97 (64,7%)	36 (46,2%)	61 (84,7%)	<0,001*
Ventilação Mecânica	73 (48,7%)	22 (28,2%)	51 (70,8%)	<0,001
Tempo (dias)* VM				0,126
Mediana (P ₂₅ - P ₇₅)	11 (7 - 21)	8,5 (7 - 18)	13 (7 - 30)	
Tempo de Internamento UTI (dias)				<0,001*
Mediana (P ₂₅ - P ₇₅)	12 (5 - 24)	6,5 (3 - 15)	18 (11 - 36)	
Prona (n=77)	42 (54,5%)	14 (56,0%)	28 (53,8%)	0,859
ECMO	9 (6,0%)	2 (2,6%)	7 (9,7%)	0,088
Terapia renal substitutiva	34 (22,7%)	10 (12,8%)	24 (33,3%)	0,003*
Alta	108 (72%)	63 (80,8%)	45 (62,5%)	0,002*
Alta respiração espontânea sem O ₂	54 (36,0%)	34 (43,6%)	20 (27,8%)	
Alta respiração espontânea com O ₂	42 (28,0%)	1 (1,3%)	15 (19,4%)	
	5 (3,3%)	1 (1,3%)	4 (5,6%)	

Alta com traqueostomia sem O ₂	7 (4,7%)	6 (8,3%)
Alta com traqueostomia com O ₂		

Óbito	42 (28,0%)	15 (19,2%)	27 (37,5%)	0,013*
-------	------------	------------	------------	--------

* estatisticamente significante. P₂₅ = Percenti25; P₇₅ = Percenti75

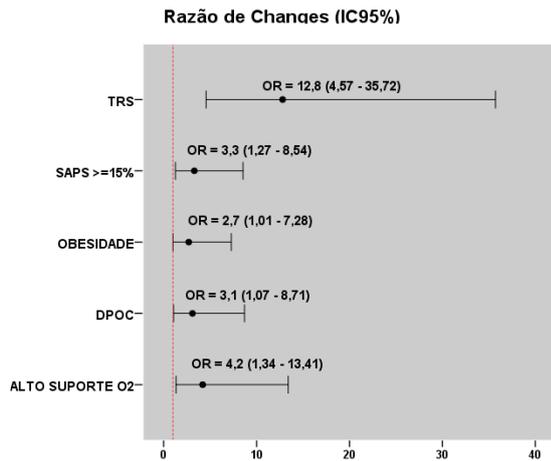
Tabela 4. Fatores Associados com Mortalidade hospitalar – Análise Univariada

VARIÁVEIS	N	Óbito		Análise Univariada	
		n (%)	OR (IC 95%)	p-valor	
Idade	68	13 (19,1%)	1,0	< 0,001*	
< 65 anos	82	29 (35,4%)	2,32 (1,09 - 4,93)		
≥ 65 anos					
Sexo	113	27 (23,9%)	1,0	0,050	
Masculino	37	15 (40,5%)	2,17 (0,99 - 4,76)		
Feminino					
GRUPO	78	15 (19,2)	1,0	0,013*	
Controle	72	27 (37,5)	2,52 (1,21 - 5,27)		
Caso					
HAS	53	9 (17,0%)	1,0	0,026*	
Não	97	33 (34,0%)	2,52 (1,09 - 5,79)		
Sim					
DM	98	27 (27,6%)	1,0	0,866	
Não	52	15 (28,8%)	1,07 (0,51 - 2,25)		
Sim					
OBESIDADE	108	23 (21,3%)	1,0	0,003*	
Não	42	19 (45,2%)	3,05 (1,42 - 6,54)		
Sim					
DPOC	113	27 (23,9%)	1,0	0,050	
Não	37	15 (40,5%)	2,17 (0,99 - 4,77)		
Sim					
Transtorno Ansiedade	131	36 (27,5%)	1,0	0,710	
Não	19	6 (31,6%)	1,22 (0,43 - 3,45)		
Sim					
DRC	138	39 (28,3%)	1,0	0,809	
Não	12				

Sim	3 (25,0%)	0,85 (0,22 - 3,29)	
Outras Comorbidades	95	21 (22,1%)	1,0
Não	55	21 (38,2%)	2,18 (1,05 - 4,51)
Sim			0,035*
Achados Tomográficos	54	17 (31,5%)	1,0
< 25%	41	8 (19,5%)	0,53 (0,20 - 1,38)
25 - 50%	36	9 (25,0%)	0,72 (0,28 - 1,87)
50 - 75%	19	8 (42,1%)	1,58 (0,54 - 4,65)
> 75%			0,281
Infecção Secundária	115	26 (22,6%)	1,0
Não	35	16 (45,7%)	2,88 (1,30 - 6,39)
Sim			0,008*
Alto Suporte O ₂	53	5 (9,4%)	1,0
Não	97	37 (38,1%)	5,92 (2,16 - 16,22)
Sim			<0,001*
TRS	116	17 (14,7%)	1,0
Não	34	25 (73,5%)	16,18 (6,45 - 40,56)
Sim			<0,001*
SAPS %	87	16 (18,4%)	1,0
< 15	63	26 (41,3%)	3,12 (1,49 - 6,52)
≥ 15			0,002*

Base = 150 pacientes. * estatisticamente significante; OR = Odds Ratio; IC95% = Intervalo de Confiança de 95%

Figura 1. Resultado da Análise Multivariada - Variáveis associadas independentemente com mortalidade .



DISCUSSÃO

Várias teorias foram propostas para explicar seus potenciais mecanismos imunomodulatórios, incluindo abordagens mediadas por Fc e mediadas por Fab. Considerando sua eficácia na melhoria da imunidade passiva e modulação da inflamação imunológica e no perfil geral de segurança, a IVIg de alta dose poderia ser considerada uma opção promissora no estágio inicial da deterioração clínica das pacientes com COVID-19. (3)

Neste trabalho, entretanto foi difícil identificar se a IGIV teria capacidade de prover imunidade passiva e efeito anti-inflamatório e imunomodulatório. Os pacientes estudados tinham média de idade semelhante nos dois grupos, sendo a maior parte de homens, em ambos os grupos. Entretanto o grupo que fez uso de IGIV apresentava uma maior porcentagem de obesos. Também no grupo caso, havia um maior comprometimento pulmonar identificado na tomografia.

Na admissão e durante a evolução houve pouca variação na pontuação do SOFA, porém uma tendência de maior piora nas

72h no grupo caso, com significância estatística.

Os pacientes caso, evoluíram em maior número com infecção relacionada a assistência, seja por pneumonia associada a ventilação, pneumonia nosocomial, traqueobronquite ou infecção primária de corrente sanguínea. Possivelmente, também relacionada ao maior tempo de internamento, maior necessidade ventilação mecânica e maior tempo de ventilação no grupo que fez uso de IGIV. No mesmo grupo houve maior uso de terapia renal substitutiva e ECMO, e maior mortalidade.

Em relação aos parâmetros evolutivos os grupos caso e controle não são passíveis de comparação, considerando que o grupo caso era mais grave. Considerando que tal motivo pode ter contribuído para escolha do uso da IGIV nesses pacientes.

Na análise univariada dos fatores para a mortalidade, não levando em consideração os grupos caso ou controle, é possível inferir que a maior mortalidade foi em pacientes maiores de 65 anos, hipertensos, obesos, com SAPS > 15% e que apresentavam >75 % de comprometimento pulmonar na tomografia. Maior chance de óbito nos pacientes, de maneira independente, com infecção secundária, necessidade de alto suporte de oxigênio e terapia renal substitutiva.

Analisando todas as variáveis ao mesmo tempo, algumas variáveis foram excluídas como idade, sexo, hipertensão, tempo de internamento, ECMO e ser grupo do caso ou controle. Tais fatores não implicam diretamente na mortalidade. Porém o paciente com obesidade tem aproximadamente 2,7 vezes mais chance de morrer do que o paciente não obeso. Paciente com DPOC tem aproximadamente

3 vezes mais chance de morrer do que o paciente sem DPOC. Paciente que fez uso de Alto suporte de O₂ tem aproximadamente 4 vezes mais chance de morrer do que paciente que não fez uso. Paciente com SAPS $\geq 15\%$ tem aproximadamente 3 vezes mais chance de morrer do que o pacientes com SAPS abaixo de 15%. Paciente com TRS tem aproximadamente 13 vezes mais chance de morrer do que o paciente sem TRS.

A amostra populacional foi de tamanho relevante, realizado em um centro de referência para COVID e foi capaz de trazer inferência sobre vários fatores que pudessem contribuir com a mortalidade pela COVID.

Algumas limitações deste estudo, são o fato do estudo ser observacional retrospectivo, sem possibilidade de interferência na escolha dos grupos. A decisão de início da

imunoglobulina ficou a cargo do médico assistente (não intensivista) que acompanhava o paciente, considerando parâmetros de deterioração clínica, laboratorial e radiológica. Não houve amostra comparável de paciente com gravidade semelhante para análise prognóstica da interferência do uso da IGIV na mortalidade.

CONCLUSÕES

A COVID 19 tomou proporções inimagináveis, representando uma crise sem precedentes, obrigando uma aceleração na busca de nova terapias para a doença. O uso da IGIV neste grupo de pacientes, entretanto não se relacionou com redução da mortalidade. Porém fatores que puderam ser associados a maior mortalidade foram obesidade, necessidade de uso de suporte de oxigênio e realização de hemodiálise durante o internamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chakraborty N, Kumar H. Intravenous Immunoglobulin may Reverse Multisystem Inflammation in COVID-19 Pneumonitis and Guillain-Barré Syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(12):1264-1268. doi:10.5005/jp-journals-10071-23688
2. 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 [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
3. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus diseases 2019. <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/7/3/ofaa102/5810740>. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102.
4. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151471>. *J Infect.* 2020;81(2):318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
5. Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, Annunziata A, Di Spirito V, Novella C, et al. Successful intravenous immunoglobulin in severe COVID-19 pneumonia. *ID Cases.* 2020;21:e00794. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00794.
6. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int [Internet].* 2020;97(5):829–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
7. Bastos LS.; Niquini, RP.; Lana A, RM., et al. COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12a semana epidemiológica de 2020. 36(4):e00070120, Caderno de Saúde Pública 2020.
8. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet (London, England) [Internet].* 2020;2019(20):8–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3231131>

