

Caros Colegas,

Desde da primeira iteração das Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e Grupo Infecção e Sépsis para a abordagem do COVID-19 em Medicina Intensiva mantém-se a inexistência de medicamentos licenciados para a terapêutica do COVID-19.

Este documento pretende informar sobre o racional e potenciais terapêuticas experimentais disponíveis alertando para o seu acesso limitado. Mais informação sobre a evidência e potencial acesso às potenciais terapêuticas experimentais pode ser encontrado em documento publicado pelo INFARMED ⁽¹⁾.

João João Mendes
Paulo Mergulhão
Filipe Froes
José Artur Paiva
João Gouveia

INTRODUÇÃO

A experiência mundialmente acumulada até data permitiu compreender que a COVID-19 (doença causada pelo SARS-CoV-2) decorre de dois processos fisiopatológicos interrelacionados (2):

- a) efeito citopático direto decorrente da infecção viral, que predomina nos estadios precoces da doença;
- b) resposta inflamatória desregulada do hospedeiro, que predomina nos estadios tardios.

A sobreposição destes dois processos fisiopatológicos traduz-se fenotipicamente numa evolução por 3 estadios da doença (2):

- a) **estadio I** (fase precoce): decorre da replicação viral que condiciona efeito citopático direto e da ativação de resposta imune inata, e é caracterizado por estabilidade clínica com sintomas ligeiros (p.e. tosse, febre, astenia, cefaleia, mialgias) associado a linfopenia e elevação dos d-dímeros e LDH;
- b) **estadio II** (fase pulmonar): decorre da ativação da resposta imune adaptativa que resulta em redução da virémia, mas inicia uma cascata inflamatória capaz de causar lesão tecidual, e é caracterizado por agravamento do quadro respiratório (com dispnéia) que pode condicionar insuficiência respiratória aguda associada a agravamento da linfopenia e elevação moderada da PCR e transaminases;
- c) **estadio III** (fase hiperinflamatória), caracterizado por insuficiência multiorgânica fulminante com frequente agravamento do envolvimento pulmonar, decorre de uma resposta imune desregulada condicionando uma síndrome de tempestade de citocinas (3). Este síndrome, remanescente da linfocitose hemofagocítica secundária (caracterizada por febre e citopenias associadas a hiperferritinemia e elevação extrema da PCR e d-dímeros), é potencialmente identificado pelo HScore (4).

Esta estruturação permite uma adequação da terapêutica:

- a) **estadio I** (fase precoce), em que a **terapêutica antiviral** tem probabilidade máxima de eficácia;

b) **estadio II** (fase pulmonar), em que a **terapêutica antiviral** ainda tem probabilidade de eficácia, mas em que a **terapêutica imunomoduladora** pode ter indicação;

c) **estadio III** (fase hiperinflamatória) em que as terapêuticas de fase I/II podem ser continuadas, mas **terapêuticas imunomoduladoras mais agressivas** podem ter indicação.

É de extrema importância reconhecer que os doentes não evoluem obrigatoriamente por todos estes 3 estadios e que o diagnóstico da fase hiperinflamatória implica a exclusão de sobreinfecção bacteriana (para a qual a procalcitonina pode ter um papel importante⁽⁵⁾). Esta consideração ganha especial relevância porque:

a) existe coincidência temporal com o *timing* do aparecimento de infecção nosocomial; e

b) as terapêuticas imunomoduladoras estão contraindicadas na presença de infecção bacteriana ativa.

Outra consideração importante relaciona-se com o **estado de hipercoagulabilidade** associado quer ao efeito citopático do vírus sobre o endotélio quer à associada resposta inflamatória, que pode ser potencialmente identificado pelo SIC score^(6, 7). Este estado de hipercoagulabilidade pode-se traduzir por microtrombozes com oclusão de pequenos vasos do leito vascular pulmonar (que contribuem para o agravamento da hipóxia por alteração da relação ventilação/perfusão) e mais tardiamente associar-se a formas manifestas de **coagulação intravascular disseminada** com importante repercussão sistémica⁽⁸⁾.

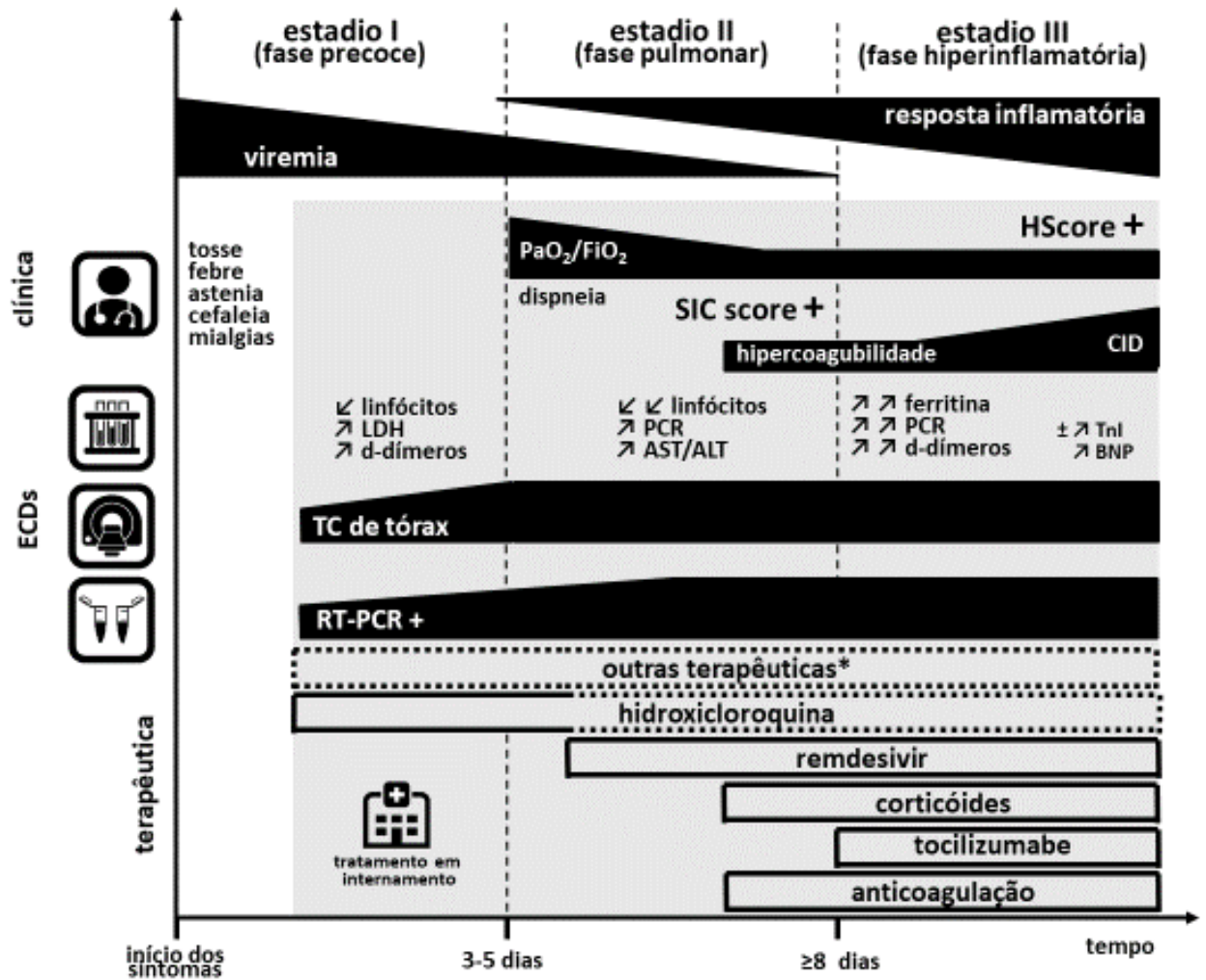


Figura 1 – Estádios do COVID-19 e terapêuticas potenciais (baseado na conceptualização de (2))

*no âmbito de protocolo de utilização clínica ou integrado em ensaio clínico

Legenda: ECDs – exames complementares de diagnóstico; SIC score – sepsis-induced coagulopathy score; LDH – lactato desidrogenase; PCR – proteína C-reativa; AST/ALT – aspartato/alanina aminotransferase;

TnI – troponina I; BNP – péptido natriurético tipo B; CID – coagulação intravascular disseminada;

TC – tomografia computadorizada; RT-PCR – real-time polymerase chain reaction

TERAPÊUTICA ANTIVIRAL

1.Hidroxicloroquina

Recomendação 1

Sugere-se a utilização da hidroxiclороquina na terapêutica de doentes com COVID-19 em qualquer estadiο, na ausência de contraindicações.

Justificação

A hidroxiclороquina é um metabolito da cloroquina utilizado como antimalárico e imunomodulador (*p.e.* no lúpus eritematoso sistémico).

A hidroxiclороquina e a cloroquina demonstraram eficácia *in vitro* na inibição do SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 ^(9, 10). A cloroquina demonstrou aparente eficácia (e perfil de segurança) em doentes com COVID-19 num ensaio multicêntrico cujos resultados ainda não foram disponibilizados à comunidade científica ⁽¹¹⁾, sendo que a hidroxiclороquina demonstrou maior eficácia que a cloroquina num modelo farmacocinético de base fisiológica ⁽¹⁰⁾. Um estudo recente em doentes com COVID-19 demonstrou eficácia da hidroxiclороquina (com **efeito potenciado pela Azitromicina**) na redução da carga viral ⁽¹²⁾.

A cloroquina foi declarada oficialmente como agente terapêutico para a COVID-19 na China em fevereiro 2020 ⁽¹³⁾ e a hidroxiclороquina é uma das terapêuticas incluídas no *Master Protocol* denominado Solidarity (ISRCTN83971151) promovido pela Organização Mundial de Saúde.

Existem **esquemas posológicos recomendados** sendo o mais consensual:

400mg 12/12h via entérica (no 1º dia)
seguida de
200mg 12/12h via entérica (do 2º ao 5º dia, eventualmente prolongado até ao 10º dia).

Há larga experiência na utilização da hidroxicloroquina (nas indicações aprovadas) e conhece-se muito bem o seu perfil de segurança.

A hidroxicloroquina está **contraindicada** no défice da glicose-6-fosfato desidrogenase, e os efeitos adversos são conhecidos mais frequentes são o prolongamento do QTc (em especial quando utilizando em associação a outros fármacos, exigindo a realização de eletrocardiograma prévio ao início da terapêutica) e outros (dermatite, hipoglicemia, cardiomiopatia, aplasia medular).

2.Remdesivir

Recomendação 1

Sugere-se a utilização da remdesivir na terapêutica de doentes com COVID-19 em estadio II/III, com insuficiência respiratória (caracterizada por SpO₂ ≤94% em ar ambiente, necessidade de suplementação de oxigénio ou necessidade de ventilação mecânica), idealmente no âmbito de protocolo de utilização clínica ou integrado em ensaio clínico.

Justificação

O remdesivir é um análogo da adenosina, desenvolvido para o tratamento da doença pelo vírus Ébola, que tem como alvo a RNA polimerase RNA dependente.

O remdesivir demonstrou eficácia *in vitro* na inibição do SARS-CoV-2, MERS-CoV e SARS-CoV-1 ⁽⁹⁾, e em modelos animais infetados com MERS-CoV demonstrou atividade profilática e terapêutica ^(14, 15).

O remdesivir foi considerado a terapêutica antiviral mais promissora pela Organização Mundial de Saúde ⁽¹⁶⁾. Não está comercialmente disponível, mas existem vários ensaios clínicos em fase ativa de recrutamento (*p.e.* NCT04292899, NCT04292730) e o fabricante (Gilead Sciences, Inc.) está a transitar de um programa de acesso baseado num modelo de autorização individual para uso compassivo para um programa de acesso expandido.

O remdesivir é uma das terapêuticas incluídas no *Master Protocol* denominado Solidarity (ISRCTN83971151), promovido pela Organização Mundial de Saúde.

O esquema posológico recomendado:

200mg via endovenosa (1º dia)
seguida de
100mg/dia via endovenosa (do 2º ao 10º dia).

Os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais (náuseas, vômitos), relacionados ao local de injeção (flebite) e elevação das transaminases.

3. Outros antivirais

Recomendação 1

Recomenda-se a **NÃO UTILIZAÇÃO POR ROTINA** de outros antivirais na terapêutica de doentes com COVID-19, fora do âmbito de protocolo de utilização clínica ou integrado em ensaio clínico.

Justificação

O **lopinavir/ritonavir** é uma associação de inibidores da protease utilizado na terapêutica da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), em que o lopinavir constitui o princípio ativo com ação antirretroviral e o ritonavir (em baixa dose atua como inibidor da CYP3A) e serve como potenciador (*booster*) do primeiro.

O lopinavir/ritonavir demonstrou eficácia *in vitro* na inibição do SARS-CoV-1 e MERS-CoV ^(17, 18). O lopinavir/ritonavir demonstrou em associação com a ribavirina aparente eficácia em doentes infetados com SARS-CoV-1 ^(17, 19), com a ressalva que num destes estudos ⁽¹⁹⁾ nos doentes tratados em monoterapia com lopinavir/ritonavir não foi demonstrada eficácia. A eficácia não foi demonstrada em doentes com COVID-19 (quer

em termos de mortalidade quer em termos de tempo até melhoria clínica) com um perfil de efeitos adversos (em especial gastrointestinais) desfavorável ⁽²⁰⁾. Assim, **esta associação não deverá ser utilizada fora de protocolo de eficácia e segurança** ⁽²¹⁾. O lopinavir/ritonavir (em monoterapia ou associado ao interferão- β) é uma das terapêuticas incluídas no *Master Protocol* denominado Solidarity (ISRCTN83971151), promovido pela Organização Mundial de Saúde.

O **darunavir** potenciado com ritonavir ou cobicistat tem mecanismo de ação sobreponível ao do lopinavir/ritonavir, mas não existe evidência disponível para suportar a sua utilização no COVID-19 embora esteja em curso um ensaio clínico em doentes com COVID-19 (HCQ4COV19).

O **favipiravir**, é um antiviral de largo espectro que tem como alvo a RNA polimerase RNA dependente, cuja produção em grande escala foi limitada por ter efeito teratogénico ⁽²²⁾. O favipiravir demonstrou ação antiviral mais potente que o lopinavir/ritonavir (e bom perfil de segurança) em doentes com COVID-19 num ensaio clínico cujos resultados ainda não foram disponibilizados à comunidade científica ⁽²³⁾, e estão programados ou em curso diversos ensaios clínicos (NCT04303299, NCT04319900, NCT04310228).

A **ribavirina** foi testada em conjunto com o lopinavir/ritonavir em doentes com SARS-CoV-1 ^(17, 19) mas as doses necessárias para otimização da atividade antiviral excedem o limite da toxicidade.

Em relação a outros antivirais com ação no vírus Influenza (**oseltamivir**, **zanamivir**, **baloxavir**) não existe evidência disponível para suportar a sua utilização no COVID-19 embora estejam programados ou em curso diversos ensaios clínicos em doentes com COVID-19 (NCT04303299, NCT04261270, NCT0425501, ChiCTR2000029544, ChiCTR2000029548).

TERAPÊUTICA IMUNOMODELADORA

1. CORTICOIDES

Recomendação 1

Recomenda-se a **NÃO UTILIZAÇÃO DE CORTICOIDES** na terapêutica de doentes com COVID-19 em estadio I, a menos que indicada por outros motivos (*p.e.* exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica ou choque séptico, de acordo com as *guidelines* da Surviving Sepsis Campaign).

Recomendação 2

Sugere-se considerar a terapêutica com corticoides na terapêutica de doentes com COVID-19 em doentes em estadio II/III cumprindo critérios de ARDS grave e sem evidência de infeção ativa.

Justificação

Os corticoides têm propriedades anti-inflamatórias e anti-fibróticas que potencialmente aceleram a resolução das manifestações inflamatórias pulmonares e sistémicas ⁽²⁴⁾.

A evidência atual aponta para a ausência de benefício dos corticoides na fase virémica da infeção por SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2 ⁽²⁵⁻²⁷⁾, onde condiciona atraso na depuração viral (o que tem significado incerto). No entanto, existe evidência indireta ^(24, 28) do benefício (mortalidade e duração do tempo de ventilação mecânica) dos corticoides nos doentes com ARDS. Esta evidência é complementada por um estudo com doentes com COVID-19 com pneumonia complicada de ARDS em que os corticoides demonstraram benefício na mortalidade ⁽²⁹⁾.

O esquema posológico recomendado pela Sociedade Torácica Chinesa é de corticoide em dose baixa a moderada (*i.e.*, Metilprednisolona $\leq 0,5$ a 1 mg/Kg/dia ou equivalente) pelo menor tempo possível ⁽³⁰⁾.

Assim, um esquema possível (sobreponível aos utilizados na China) será:

Metilprednisolona 40mg via endovenosa de 12/12h por 5 dias .
--

2. TOCILIZUMAB

Recomendação 1

Sugere-se a utilização da tocilizumab na terapêutica de doentes com COVID-19 em estadio III, com insuficiência respiratória condicionando necessidade de ventilação mecânica invasiva e com HScore > 169 [preferencialmente associado a níveis elevados de interleucina-6 (> 40 pg/mL)], idealmente no âmbito de protocolo de utilização clínica ou integrado em ensaio clínico.

Justificação

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, utilizado na terapêutica da artrite reumatoide e da síndrome de libertação de citocinas após terapêutica com linfócitos T, que bloqueia o recetor da interleucina-6. O tocilizumabe foi utilizado na terapêutica de doentes hipoxémicos com COVID-19 com melhoria dos parâmetros inflamatórios e sem significativos efeitos adversos ^(5, 31).

Foi recentemente encerrada a fase de recrutamento de ensaio clínico em Itália (NCT04317092) e não existem atualmente em Portugal ensaios clínicos em fase ativa de recrutamento.

O medicamento está comercialmente disponível e poderá ser utilizado *off label*, sendo recomendada a introdução dos dados em CRF (Case Record Form) disponibilizado pela **Organização Mundial de Saúde** e pelo **International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC)**.

O melhor valor de corte para o HScore foi 169 correspondendo a classificação precisa de 90% dos doentes com linfocitose hemofagocítica secundária.

Tabela 1 – HScore para diagnóstico de linfocitose hemofagocítica secundária.

Nota: Valor de corte ≥ 169

parâmetro		pontuação
imunossupressão conhecida (infecção HIV ou terapêutica imunossupressora crônica)		18
temperatura	< 38,4°C	0
	38,4°C – 39,4°C	33
	$\geq 39,4^\circ\text{C}$	49
organomegalias	nenhuma	0
	hepatomegalia ou esplenomegalia	23
	hepatomegalia e esplenomegalia	38
citopénias hemoglobina < 9,2 g/dL leucócitos < 5000/ μL plaquetas < 110.000/ μL	1 linhagem	0
	2 linhagens	1
	3 linhagens	2
ferritina	< 2.000 / μL	0
	2.000 – 6.000 / μL	35
	6.000 μL	59
triglicéridos	133 mg/dL	0
	133 – 354 mg/dL	44
	> 354 mg/dL	54
fibrinogénio	> 2,5 g/L	0
	$\leq 2,5$ g/L	30
AST	< 30 U/L	0
	≥ 30 U/L	19
hemofagocitose na medula óssea		35

São **contraindicações**:

- Infecções ativas ou outras condições clínicas (p.e. diverticulite ou perfuração intestinal) não suscetíveis a terapêutica,
- ALT/AST > 5x limite superior da normalidade,
- Neutropenia (<500/ μ L neutrófilos) e trombocitopenia (<50.000/ μ L plaquetas),
- Deve ser considerada a realização de marcadores virais para hepatite B.

Existem diferentes **esquemas posológicos recomendados** sendo o mais consensual:

8 mg/Kg de peso corporal (até dose máxima de 800mg) via endovenosa (perfusão lenta) **repetido após 12 horas** se resposta incompleta (num **máximo de duas doses**)

TERAPÊUTICA ANTICOAGULANTE

Recomendação 1

Sugere-se a utilização de heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica em doentes com COVID-19 com *sepsis-induced coagulopathy* (SIC) *score* ≥ 4 e sem contraindicação para a anticoagulação.

Justificação

A terapêutica anticoagulante pode potencialmente reduzir a cascata tromboinflamatória associada ao COVID-19. Existe evidência indireta do benefício (mortalidade) dos anticoagulantes em doentes com sépsis e coagulopatia ^(38, 39), sendo que a identificação precoce se associa a melhores *outcomes* ⁽⁴⁰⁾. O *sepsis-induced coagulopathy* (SIC) *score* é uma ferramenta que facilita o reconhecimento precoce da coagulopatia associada à sépsis ^(6, 7), sendo a terapêutica com heparina de baixo peso molecular preferida em relação a outras estratégias de anticoagulação ⁽⁶⁾.

Existe evidência direta de um estudo de doentes com COVID-19 com coagulopatia [identificada por SIC *score* ≥ 4] em que terapêutica anticoagulante (com heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica ⁽⁴¹⁾) demonstrou benefício na mortalidade ⁽⁸⁾. O risco da terapêutica anticoagulante deverá ser sempre ponderado caso-a-caso com o risco hemorrágico.

Tabela 2 – Sepsis-induced coagulopathy (SIC) score

nota: valor de corte ≥ 4

	parâmetro	pontuação
plaquetas	$\geq 150.000 /\mu\text{L}$	0
	100.000 – 150.000 / μL	1
	$< 100.000 /\mu\text{L}$	2
INR	$\leq 1,2$	0
	1,2 – 1,4	1
	$> 1,4$	2
SOFA	0	0
	1	1
	≥ 2	2

Bibliografia

1. INFARMED. Orientações de Acesso a Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19 - infecção pelo SARS-CoV-2. 28/03/2020 ed2020.
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.
3. 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.
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.
5. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv*. 2020:202003.00026v1.
6. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-94.
7. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017046.
8. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.n/a(n/a).
9. 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(3):269-71.
10. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
11. 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.

12. 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*. 2020:105949.
13. multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-8.
14. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.
15. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020.
16. World Health Organization. WHO R&D Blueprint - Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. 2020.
17. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
18. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4875-84.
19. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9(6):399-406.
20. 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.
21. Direção Geral de Saúde. COVID-19: Abordagem do Doente com Suspeita ou Infecção por SARS-CoV-2 (004/2020). 23/03/2020 ed2020.

22. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(2):176-86.
23. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60.
24. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-76.
25. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5.
26. 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(6):757-67.
27. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol.* 2004;31(4):304-9.
28. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD004477.
29. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, 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.
30. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-4.
31. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(1):0.
32. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):778-809, table of contents.
33. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(12):917-27.

34. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect.* 2013;67(6):606-16.
35. Hart BJ, Dyllal J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, et al. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 3):571-7.
36. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2019.
37. Kindrachuk J, Ork B, Hart BJ, Mazur S, Holbrook MR, Frieman MB, et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):1088-99.
38. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):90-7.
39. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):518-30.
40. Umemura Y, Yamakawa K, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S, Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation study g. Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis: A nationwide multicenter registry in Japan. *Thromb Res.* 2018;161:60-6.
41. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection--a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020:1-14.

