



# Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença

## — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

### Tratamento da COVID-19

Cláudio Silva<sup>1</sup>, André Silva-Pinto<sup>1,2</sup>, Lurdes Santos<sup>1,2</sup>,  
Margarida Tavares<sup>1,3</sup>, António Sarmiento<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Doenças Emergentes, Serviço de Doenças Infecciosas,  
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto

<sup>2</sup> Unidade de Cuidados Intensivos de Doenças Infecciosas, Serviço de Doenças Infecciosas,  
Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto

<sup>3</sup> EPIUnit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

Atualmente não existe qualquer tratamento etiotrópico para a COVID-19 cuja eficácia e segurança tenham sido demonstradas, pelo que a terapêutica sintomática e de suporte constituem as únicas opções de tratamento.<sup>1,2</sup> A maioria dos doentes necessitará apenas de terapêutica sintomática (hidratação, antipirético e anti-inflamatório).

A abordagem de um doente com COVID-19, especialmente a abordagem do doente crítico, deverá ser multidisciplinar e decidida caso a caso.

1. — **Tratamento de suporte** — Perante o doente com infeção respiratória aguda com suspeita de infeção por SARS-CoV-2 a terapêutica de suporte deve ser iniciada precocemente.<sup>3</sup>

#### Terapêutica de suporte precoce

| Medida  | Comentário  |
|---|---|
| <b>Oxigenoterapia suplementar aos doentes com insuficiência respiratória hipoxémica</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Titular fluxos para um objetivo de Saturação de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) ≥ 90% em adultos</li><li>• Se grávidas o objetivo é SatO<sub>2</sub> ≥ 92-95%.</li><li>• Se crianças, o objetivo é SatO<sub>2</sub> ≥ 90%, exceto se sinais de insuficiência respiratória grave, cianose central, choque, coma ou convulsões (objetivo SatO<sub>2</sub> ≥ 94%)</li></ul> |
| <b>Fluidoterapia conservadora em doentes sem evidencia de choque</b>                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• A ressuscitação agressiva com fluidoterapia endovenosa poderá resultar num agravamento da oxigenação sanguínea</li></ul>  |

- 1.1. — **Doente com falência respiratória hipoxémica e síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS)** — Deve ser feita vigilância apertada de sinais de deterioração clínica, como falência respiratória rapidamente progressiva. A hipótese de falência respiratória hipoxémica deverá ser considerada quando os doentes apresentam

frequências respiratórias altas e hipoxemia com SatO<sub>2</sub> < 90% ou PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, sobretudo quando refratárias a oxigenoterapia suplementar fornecida via máscara de oxigênio de alto débito com reservatório (fluxo de 10-15 L/min, FiO<sub>2</sub> 60 -95%). A utilização de oxigenoterapia com um fluxo superior a 6 litros/minuto deverá ser realizada exclusivamente em quartos com pressão negativa, dado o risco de aerossolização.<sup>4</sup>

Na ARDS, a falência respiratória resulta comumente de alterações na ventilação-perfusão intrapulmonar ou presença de shunt. Pode ser definida de acordo com os seguintes critérios:<sup>5-7</sup>

| Definição de síndrome de dificuldade respiratória aguda ARDS   |   |
|--|---|
| Critério   | Explicação  |
| <b>Início</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Até uma semana após um evento clínico conhecido, ou sintomas respiratórios de novo, ou agravamento de sintomas respiratórios prévios</li> </ul>  |
| <b>Imagiologia</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia, ecografia ou tomografia computadorizada de tórax com opacidades bilaterais (&gt; 50% dos campos pulmonares com instalação em 24-48 horas), não totalmente explicadas por derrame, colapso lobar/pulmonar ou nódulos</li> </ul>  |
| <b>Origem do edema pulmonar</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiência respiratória não totalmente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica</li> </ul>  |
| <b>Classificação da ARDS com base na oxigenação (adultos)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ligeiro (200 mmHg &lt; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O)</li> <li>Moderado (100 mmHg &lt; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg com PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O)</li> <li>Grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mmHg com PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O)</li> </ul>   |
| <b>Classificação da ARDS com base na oxigenação (crianças)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Com ventilação não invasiva (CPAP ou BiPAP) com CPAP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 ou SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 264</li> <li>Com ventilação invasiva:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ligeiro (IO ≥ 4 e &lt;8 ou ISO ≥5 e &lt;7,5),</li> <li>moderado (IO ≥ 8 e &lt; 16 ou ISO ≥ 7,5 e &lt; 12,3),</li> <li>grave (IO ≥ 16 ou ISO ≥ 12,3)*</li> </ul> </li> </ul> |

\*IO (índice de oxigenação) = (FiO<sub>2</sub> x Pressão média x 100) / PaO<sub>2</sub>

Nos doentes com ventilação mecânica invasiva, o IO deve ser o parâmetro preferencial para a estratificação da gravidade do ARDS

ISO (Índice de oxigenação usando SpO<sub>2</sub>) = (FiO<sub>2</sub> x Pressão média x 100) / SpO<sub>2</sub>

Deve ser utilizado para a estratificação de risco nos doentes com ventilação mecânica invasiva, quando não é possível determinar o IO. Para o seu cálculo a FiO<sub>2</sub> deve ser titulada até SpO<sub>2</sub> 88-97%

Nota: Apesar de os critérios de ARDS obrigarem à ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, deve-se suspeitar de ARDS se cumpridos os outros critérios (início, imagiologia e origem do edema pulmonar) e haja uma insuficiência respiratória hipoxêmica grave (com PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 300)

No doente com insuficiência respiratória em agravamento, a utilização de métodos não invasivos de oxigenação (oxigenoterapia nasal de alto fluxo e ventilação mecânica não invasiva) deverá ser evitada. Poderá, contudo, ponderar-se a sua utilização se se puder rapidamente passar a ventilação mecânica invasiva no caso de não haver melhoria.<sup>3</sup> A entubação não deve ser nunca protelada.<sup>3</sup>

As terapêuticas de suporte disponíveis para estes doentes são:

| Terapêutica de suporte em doentes com falência respiratória hipoxémica e síndrome de dificuldade respiratória aguda |   |
|---|---|
| Medida  | Comentário  |
| <b>Oxigenoterapia nasal de alto fluxo (HFNO)</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Os sistemas de HFNO permitem fornecer uma FiO<sub>2</sub> de 100% e um fluxo máximo de 60 L/min. Geralmente, inicia-se com fluxos de 30-40 L/min e concentrações de oxigénio de 50-60%. Comparando com a oxigenoterapia standard, a HFNO reduz a necessidade de entubação).<sup>3,4</sup></li><li>• Dado o risco de aerossolização, a sua utilização deve ser feita exclusivamente em quartos com pressão negativa;<sup>4</sup></li><li>• No caso da COVID-19 deve ser, regra geral, evitada;<sup>4,8</sup></li></ul>   |
| <b>Ventilação mecânica não invasiva (VNI)</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dado o risco de aerossolização, a sua utilização deve ser feita exclusivamente em quartos com pressão negativa;<sup>4</sup></li><li>• No caso da COVID-19 deve ser, regra geral, evitada;<sup>4,8</sup></li></ul>   |
| <b>Ventilação mecânica invasiva (VMI)</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• No doente com insuficiência respiratória em agravamento deve considerar-se a entubação e VMI precoces;<sup>4,8</sup></li><li>• A entubação deverá ser realizada por alguém com experiência na técnica.<sup>4</sup> Se possível a técnica deve ser realizada com recurso a videolaringoscópio;<sup>8,9</sup></li><li>• A indução sequencial rápida deverá ser feita, para além do relaxante muscular e anestésico geral, também com opióides para diminuição do risco de tosse.<sup>10</sup> O relaxante muscular preferencialmente utilizado deverá ser longa ação (rocurónio por exemplo), dada a sua maior semivida e, por isso, menor risco de tosse e vômito;<sup>4</sup></li><li>• Deverá ser evitada a pré-oxigenação prolongada com AMBU (<i>Artificial Manual Breathing Unit</i>) e este deve conter filtro e válvula de PEEP (<i>Positive End Expiratory Pressure</i>); se possível a pre-oxigenação deverá ser realizada com um dispositivo supraglótico;<sup>4,8,10</sup></li><li>• O doente deverá ser ventilado preferencialmente com sistema fechado de aspiração.<sup>8,11</sup> As desconexões do circuito devem ser minimizadas e a broncofibroscopia deve ser evitada.<sup>11</sup></li></ul> |

---

**ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation)**

- Considerar caso a caso em doentes com hipoxemia refratária (apesar de ventilação mecânica otimizada, bloqueio neuromuscular, manobras de recrutamento e ventilação em posição ventral).<sup>12</sup>
  - Num estudo de coorte em doentes com infeção por MERS-CoV, o uso de ECMO resultou numa redução de mortalidade estatisticamente significativa.
- 

**2. — Corticoterapia —** Foi amplamente usada em doentes com pneumonia por SARS-CoV e MERS-CoV. No entanto, a evidência não favorece o seu uso, sendo desaconselhada pela recomendação interina da OMS na gestão de doentes suspeitos de infeção por SARS-CoV-2. De facto, uma revisão sistemática do uso de corticosteróides nos doentes com SARS e um estudo recente do seu efeito na mortalidade nos doentes com MERS-CoV não encontraram qualquer benefício, estando antes associado ao atraso na eliminação do vírus do trato respiratório inferior.<sup>13-15</sup> Por outro lado, 3 estudos sobre o seu uso em doentes com SARS demonstraram aumento de risco de complicações, como psicose (relacionada com doses cumulativas maiores), diabetes e necrose avascular da cabeça do fémur, nos sobreviventes.<sup>16-18</sup> Apesar de não recomendada por rotina, o seu uso pode ser considerado se coexistirem outras situações que o indiquem.<sup>19</sup>

**3. — Antibioterapia —** Por rotina, deve ser evitado o uso concomitante de antibióticos na ausência de sobreinfeção bacteriana suspeita ou confirmada.<sup>11</sup>

Num estudo de 99 casos confirmados de COVID-19 admitidos no Hospital Jinyintan em Wuhan, 71% dos doentes receberam tratamento antibiótico por sobreinfeção bacteriana ou suspeita, com cobertura para agentes de pneumonia da comunidade, incluindo agentes atípicos, ou agentes de pneumonia nosocomial: a duração de antibioterapia variou entre 3–17 dias (mediana 5 dias, âmbito interquartil 3–7).<sup>19-21</sup>

Na fase inicial da doença, se não se conseguir excluir infeção bacteriana concomitante de acordo com as manifestações clínicas do doente, deverá ser feita cobertura para agentes de pneumonia adquirida na comunidade e *Staphylococcus aureus* com amoxicilina com ácido clavulânico (com ou sem azitromicina).

Nas fases mais tardia de doença, especialmente no doente admitido em cuidados intensivos, se houver suspeita de pneumonia bacteriana, a antibioterapia deverá ser ajustada à epidemiologia de cada local, devendo cobrir bacilos Gram negativo multirresistentes e ponderar cobertura de *S. aureus* metilino-resistente.

**3.1. — Tratamento de doentes em choque séptico —** A infeção por SARS-CoV-2 pode complicar-se com choque séptico, especialmente na fase tardia, dada a imunoparalisia associada ao vírus.<sup>11</sup> Este deverá ser tratado com as medidas habituais para esta situação.

**4. — Tratamentos etiotrópicos de infeções por SARS-CoV-2 —** Não existe informação suficiente com base em ensaios clínicos aleatorizados e controlados para recomendar tratamentos antivíricos específicos para infeções por SARS-CoV-2. O conhecimento sobre a prescrição de antivíricos de largo espectro nas infeções pelos novos coronavírus identificados nas anteriores epidemias resulta da análise do tratamento de doentes infetados por SARS-CoV e MERS-CoV.<sup>22</sup> Como opções, inclui-se o uso individual ou combinado de **interferão, ribavirina e inibidores da protease.**<sup>23,24</sup>

Os antivíricos como o interferão e a ribavirina, que demonstram uma inibição forte do MERS-CoV *in vitro*, têm sido usadas no tratamento de casos de MERS com vários graus de sucesso. A ribavirina constitui um análogo nucleosídeo sintético da guanosina que interfere na síntese do mRNA viral. O seu efeito terapêutico máximo foi observado em combinação com interferão, sendo a maior parte dos dados provenientes de estudos retrospectivos no chamado mundo real.<sup>22</sup>

A terapêutica combinada de ribavirina com IFN- $\alpha$ 2b adicionalmente ao tratamento de suporte para doentes com infeção por MERS-CoV, resultou numa maior sobrevida (70%) ao 14º dia após confirmação laboratorial da infeção que a sobrevida de doentes que apenas receberam tratamento de suporte (29%).<sup>25</sup>

Já os dados de estudos retrospectivos relativos aos efeitos na sobrevida da combinação de ribavirina com IFN- $\beta$  são discordantes, em parte devido a diferentes frequências de comorbilidades e tempo de início do tratamento após o início de sintomas.<sup>26,27</sup> A janela de oportunidade foi curta e o tratamento foi mais eficaz quando iniciado nas primeiras 48 horas após confirmação do diagnóstico.<sup>28,29</sup>

Num ensaio clínico em que o comparador eram controlos históricos, envolvendo 152 doentes no braço de tratamento e 111 no grupo controlo, o uso combinado de lopinavir/ritonavir com ribavirina comparado com o uso isolado de ribavirina em doentes com SARS-CoV demonstrou uma diminuição na frequência de efeitos clínicos adversos (definidos como ARDS ou morte) nos expostos ao tratamento combinado. Foi também demonstrada uma diminuição na necessidade de usar corticosteróides e em infeções nosocomiais no grupo tratado com lopinavir/ritonavir.<sup>30</sup>

Num estudo de caso, o uso de ribavirina combinada com lopinavir/ritonavir e IFN- $\alpha$ 2b num doente idoso com múltiplas comorbilidades infetado por MERS-CoV resultou na eliminação do vírus 6 dias após o início de tratamento.<sup>31</sup> Num estudo recente, o uso combinado de ribavirina com lopinavir/ritonavir como profilaxia pós-exposição em profissionais de saúde expostos a doentes infetados por MERS-CoV demonstrou uma redução de 40% no risco de infeção.<sup>32</sup> Encontra-se em curso um estudo controlado com placebo na Arábia Saudita para avaliar o benefício do uso de lopinavir/ritonavir combinado com IFN- $\beta$ 1b em doentes com MERS-CoV.<sup>33</sup>

O **remdesivir** é um pró-fármaco de um antivírico de largo espectro análogo da adenosina que inibe a ARN polimerase ARN dependente, atuando assim após a entrada do vírus na célula. Estudos pré-clínicos já tinham demonstrado a sua eficácia *in vitro* ao inibir a replicação de MERS-CoV e SARS-CoV em culturas de células epiteliais respiratórias humanas, em ratos e em modelos de primatas não humanos.<sup>34,35</sup>

Recentemente foi avaliada a eficácia antivírica *in vitro* de sete fármacos (ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina, remdesivir e favipiravir) em culturas de células Vero E6 infetadas por uma estirpe de SARS-CoV-2 isolada de um doente (nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV04/2019).<sup>36</sup>

De entre estes fármacos, dois (o remdesivir e a cloroquina) inibiram de forma potente a infecção pelo SARS-CoV-2 com baixas concentrações micromolares, demonstrando ao mesmo tempo um alto índice de seletividade. O índice de seletividade calcula o rácio entre a atividade antivírica de um fármaco e o seu efeito tóxico (i.e., teoricamente, quanto mais alto o valor do índice, maior é a eficácia e segurança de um fármaco durante o tratamento *in vitro* de determinada infecção vírica). Para o remdesivir, a concentração do fármaco que induz metade do seu efeito máximo (EC50) foi de 0.77  $\mu\text{M}$ , a que induz metade do seu efeito citotóxico (CC50) foi  $> 100 \mu\text{M}$  e o índice de seletividade (SI) foi  $> 129.87$ . Dados preliminares demonstraram que o remdesivir inibe também a infecção pelo vírus em linhagens de células humanas (Huh-7). A **cloroquina**, conhecida pelo seu efeito anti-malárico e pelo seu uso em doenças autoimunes, apresenta também efeitos antivíricos através da elevação do valor do pH endossómico necessário para a fusão do vírus assim como da glicosilação de recetores celulares necessários para a ligação do SARS-CoV. Assim, este fármaco atua quer nas fases de entrada quer na pós-entrada do ciclo de vida do vírus. A sua atividade imunomoduladora contribui ainda para o efeito sinérgico deste. Para a cloroquina, os valores de EC50, CC50 e SI foram de 1.13  $\mu\text{M}$ ,  $> 100 \mu\text{M}$  e  $> 88.50$ , respetivamente.

Os resultados da rápida sequenciação genómica do SARS-CoV-2 associados à modelação molecular baseada nos genomas de proteínas víricas relacionadas, sugerem alguns fármacos potencialmente eficazes na sua inibição, incluindo o lopinavir/ritonavir. O **baricitinib** surge também como outro dos fármacos já atualmente comercializados que, com base no seu mecanismo de ação, previsivelmente poderá reduzir a capacidade de o vírus infetar as células pulmonares. Como referido anteriormente (cf. Virologia), o SARS-CoV-2 poderá infetar as células alveolares pulmonares através de um processo de endocitose após ligação ao recetor ACE-2. Um dos reguladores do processo de endocitose nestas células é a proteína cínase associada ao adaptador AP2 (AAK1). A inibição desta AAK1 pelo baricitinib pode assim bloquear a passagem do vírus para o interior das células alveolares.<sup>37</sup>

No entanto, todos estes estudos reportam decisões experimentais, pelo que o uso destes fármacos não pode ser recomendado fora de um contexto investigacional.

5. — **Outras intervenções farmacológicas adjuvantes** — Uma ampla variedade de agentes, como macrólidos, inibidores da COX-2, inibidores mTOR (como o sirolimus), estatinas e vitamina C em alta dose, têm sido usados em doentes com infeções respiratórias víricas como fármacos adjuvantes na resposta imunopatológica, sem, no entanto, existir até à data evidência que o suporte.<sup>20</sup> Devido ao seu potencial efeito anti-inflamatório e possíveis efeitos antivíricos, o benefício dos macrólidos foi estudado em doentes infetados com MERS-CoV num estudo retrospectivo multicêntrico na Arábia Saudita envolvendo 349 doentes graves. Não se encontrou uma redução na mortalidade aos 90 dias ou uma maior rapidez na eliminação do vírus das vias respiratórias.<sup>38</sup>

## referências —

- 1.** Rabaan AA.  
Middle East respiratory syndrome coronavirus: five years later.  
*Expert Rev Respir Med.* 2017;11(11):901-912.
- 2.** Rabaan AA, Alahmed SH, Bazzi AM, Alhani HM.  
A review of candidate therapies for Middle East respiratory syndrome from a molecular perspective.  
*J Med Microbiol.* 2017;66(9):1261-1274.
- 3.** WHO.  
Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.  
Interim guidance. In:2020.
- 4.** Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN.  
Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.  
*Lancet Respir Med.* 2020.
- 5.** Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Group PALICC.  
Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference.  
*Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5 Suppl 1):S23-40.
- 6.** Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al.  
Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.  
*JAMA.* 2012;307(23):2526-2533.
- 7.** Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al.  
Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition.  
*Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):52-59.
- 8.** Ling L, Joynt GM, Lipman J, Constantin JM, Joannes-Boyau O.  
COVID-19: a critical care perspective informed by lessons learnt from other viral epidemics.  
*Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020.
- 9.** Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Smith AF.  
Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation.  
*Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD011136.
- 10.** Wen X, Li Y.  
Anesthesia Procedure of Emergency Operation for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19.  
*Surg Infect (Larchmt).* 2020.
- 11.** Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF.  
Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists.  
*Intensive Care Med.* 2020.

- 12.** MacLaren G, Fisher D, Brodie D.  
Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19:  
The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation.  
*JAMA*. 2020.
- 13.** Stockman LJ, Bellamy R, Garner P.  
SARS: systematic review of treatment effects.  
*PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
- 14.** Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al.  
Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.  
*Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
- 15.** Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al.  
Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated  
Coronavirus RNA concentrations in adult patients.  
*J Clin Virol*. 2004;31(4):304-309.
- 16.** Lee DT, Wing YK, Leung HC, et al.  
Factors associated with psychosis among patients  
with severe acute respiratory syndrome: a case-control study.  
*Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1247-1249.
- 17.** Xiao JZ, Ma L, Gao J, et al.  
Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome:  
the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy.  
*Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(3):179-182.
- 18.** Li YM, Wang SX, Gao HS, et al.  
Factors of avascular necrosis of femoral head and osteoporosis in SARS patients' convalescence.  
*Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004;84(16):1348-1353.
- 19.** Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al.  
A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment  
of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version).  
*Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
- 20.** Arabi YM, Fowler R, Hayden FG.  
Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection.  
*Intensive Care Med*. 2020.
- 21.** Chen N, Zhou M, Dong X, et al.  
Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel  
coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.  
*Lancet*. 2020.
- 22.** Mo Y, Fisher D.  
A review of treatment modalities for Middle East Respiratory Syndrome.  
*J Antimicrob Chemother*. 2016;71(12):3340-3350.

- 23.** Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY.  
Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options.  
*Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-347.
- 24.** Al-Tawfiq JA, Memish ZA.  
Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV).  
*Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(3):269-275.
- 25.** Omrani AS, Shalhoub S.  
Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV):  
what lessons can we learn?  
*J Hosp Infect.* 2015;91(3):188-196.
- 26.** Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al.  
IFN- $\alpha$ 2a or IFN- $\beta$ 1a in combination with ribavirin to treat  
Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.  
*J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2129-2132.
- 27.** Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoor Y, et al.  
Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus  
(MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia.  
*MC Infect Dis.* 2016;16:174.
- 28.** Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA.  
Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)  
— possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy.  
*Int J Infect Dis.* 2013;17(10):e792-798.
- 29.** Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA.  
Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East  
respiratory syndrome coronavirus: an observational study.  
*Int J Infect Dis.* 2014;20:42-46.
- 30.** Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al.  
Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.  
*Thorax.* 2004;59(3):252-256.
- 31.** Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC.  
Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$   
for Middle East respiratory syndrome.  
*Antivir Ther.* 2016;21(5):455-459.
- 32.** Park SY, Lee JS, Son JS, et al.  
Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.  
*J Hosp Infect.* 2019;101(1):42-46.
- 33.** Arabi YM, Alothman A, Balkhy HH, et al.  
Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination  
of lopinavir-ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial):  
study protocol for a randomized controlled trial.  
*Trials.* 2018;19(1):81.

- 34.** Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al.  
Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.  
Nat Commun. 2020;11(1):222.
- 35.** Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al.  
Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.  
Sci Transl Med. 2017;9(396).
- 36.** Wang M, Cao R, Zhang L, et al.  
Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.  
Cell Res. 2020.
- 37.** Peter Richardson IG, Catherine Tucker, Dan Smith, Olly Oechsle, Anne Phelan, Justin Stebbing.  
Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.  
Lancet; 2020.
- 38.** Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, et al.  
Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome.  
Int J Infect Dis. 2019;81:184-190.