

COVID-19 & SARS

Bárbara Simão Mendes¹; Leonardo Miguel Tessaro¹, Vitória Marino Farinaci,¹; Viviane de Andrade Moreira¹, Rodrigo Afonso da Silva Sardenberg^{1,2}

¹ CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP, ² Hospital Alemão Oswaldo Cruz, SP, SP
[autor correspondente. RASS: rodafs@uol.com.br]

RESUMO

Com o surgimento do SARS-CoV-2 e suas complicações clínicas, a síndrome respiratória aguda grave, SARS, também conhecida como SARA, SRAG ou ARDS, ganhou relevância no contexto atual da pandemia do COVID-19. Cerca de 20% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem SARS, com taxas de letalidade ao redor de 2,3%. Este trabalho tem como objetivo mostrar, a partir de dados recentes da literatura, as características fisiopatológicas, diagnósticas e tratamento para a SARS. Trata-se de insuficiência respiratória hipoxêmica, rápida e progressiva que leva na maioria dos casos, à necessidade do uso de ventilação mecânica. Estudos recentes evidenciaram que a SARS é subdiagnosticada, e existe a necessidade do conhecimento por parte dos profissionais para melhor diagnóstico e desfecho dos casos. Com isso, é necessário compreender as características da SARS relacionadas à COVID-19 para que ocorra identificação e tratamento precoce. Sendo assim, espera-se que a partir do presente estudo, possamos obter as informações relevantes para o diagnóstico e tratamento adequados da SARS em meio as consequências clínicas da COVID-19.

Palavras chaves: SARS-CoV-2, SARS, COVID-19, insuficiência respiratória

ABSTRACT

With the emergence of SARS-CoV-2 and its clinical complications, the severe acute respiratory syndrome, SARS, also known as SARA, SRAG or ARDS, gains relevance in the current context of the COVID-19 pandemic. About 20% of patients with COVID-19 develop SARS with lethality of 2.3%. This study aims to expose, based on recent data in the literature, the pathophysiological, diagnostic and treatment characteristics for SARS. It is a rapid and progressive hypoxemic acute respiratory failure that leads, in most cases, to the need for mechanical ventilation. Recent studies report that SARS is underdiagnosed and there is a need for knowledge by professionals for a better diagnosis and outcome. Thus, it is necessary to understand the technical characteristics of SARS related to COVID-19 for early identification and treatment. Therefore, it is expected from the present study to obtain relevant information for the proper diagnosis and treatment of SARS and the clinical consequences of COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, SARS, COVID-19, respiratory failure

INTRODUÇÃO

Com o surgimento do SARS-CoV-2 na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, os

estudos sobre as consequências clínicas da COVID-19 ganharam relevância na literatura pois, cerca de 5% das infecções são consideradas críticas e tal índice de gravidade é

mais elevado quando comparado à influenza sazonal. Muitas vezes, é necessário o uso de ventilação mecânica como alternativa terapêutica.^{1,2}

Os casos graves de infecção causados pelo novo coronavírus são caracterizados pela síndrome da angústia respiratória aguda (SARS). Definida em 1994 pela Conferência de Consenso Americano-Europeu (AECC) apresenta-se com um início agudo de hipoxemia com a presença de infiltrados pulmonares nas imagens radiológicas do tórax e sem evidência de hipertrofia atrial esquerda³. Sendo assim, a SARS é uma lesão pulmonar inflamatória aguda, associada ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar e densidade pulmonar, com perda de tecido aerado³. Além disso, está associada a muitas doenças que resultam em complacência pulmonar reduzida e hipoxemia grave³.

A SARS correspondeu, no ano de 2014, a um total de 4% das internações dentre as Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de 50 países analisados, entretanto, alguns casos de SARS foram sub-notificados⁴. Alguns estudos apontam que a taxa de reconhecimento clínico da SARS é baixa, sendo que 40% de todos os casos não são diagnosticados⁴. Com isso, considerando o quadro clínico e contexto atual da pandemia do SARS-CoV-2, é fundamental o conhecimento das características da SARS.

FISIOPATOLOGIA

A COVID-19 é uma infecção viral das vias aéreas que afeta principalmente as células epiteliais/alveolares e endoteliais, resultando na descamação de pneumócitos, presença de membrana hialina, formação e inflamação intersticial com infiltração de linfócitos². Vale ressaltar que alterações virais incluem também células multi-nucleadas, células sinciciais e pneumócitos atípicos nos espaços intra-alveolares⁵, que desencadeiam a SARS.

Nas formas graves de COVID-19, a cascata inflamatória resultante pode levar a uma

“tempestade de citocinas”, como foi observado em estudos recentes - os quais mostram a elevação dos níveis séricos de citocinas (figura 1). Tal evento inclui aumento de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α ⁶, uma citocina que tem função de promover a resposta imune e a inflamatória através do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção⁷. A partir disso, acredita-se que a tempestade de citocinas possua notável importância na progressão da SARS na COVID-19^{1,8}.

A SARS provoca exsudação de líquido, rico em células e proteínas plasmáticas, ocasionando aumento na permeabilidade entre os alvéolos e os capilares que os recobrem⁸. Esse processo induz à resposta inflamatória local com a presença de leucócitos, plaquetas e fibrina - a qual contribui para a formação de membrana hialina e subsequente fibrose alveolar^{9,10}. Então, a SARS resulta de intensa resposta inflamatória aguda nos alvéolos, impedindo a troca gasosa fisiológica de oxigênio e gás carbônico⁸. Nesta situação, ocorrem os sintomas característicos: intensa dispneia e baixa saturação de O₂ sanguíneo.⁸

A partir do desenvolvimento e da progressão da disfunção respiratória, há como consequência insuficiência cardíaca das câmaras direitas do coração, entidade conhecida como “cor pulmonale”⁸. Tal fato ocorre devido à sobrecarga cardíaca, retratada como diminuição da capacidade de funcionamento adequado do coração direito por hipertensão pulmonar, a qual é ocasionada por fibrose do parênquima⁸. Assim, temos um parâmetro para avaliar o risco de mortalidade, por meio da medição dos níveis de dímero D e dos produtos de degradação da fibrina (DPF)¹¹. Ademais, similar ao que foi observado em resposta ao SARS-CoV-2, a lesão imunomediada pode desempenhar um papel crítico na patogênese do COVID-19, principalmente entre aqueles que estão gravemente afetados pela doença².

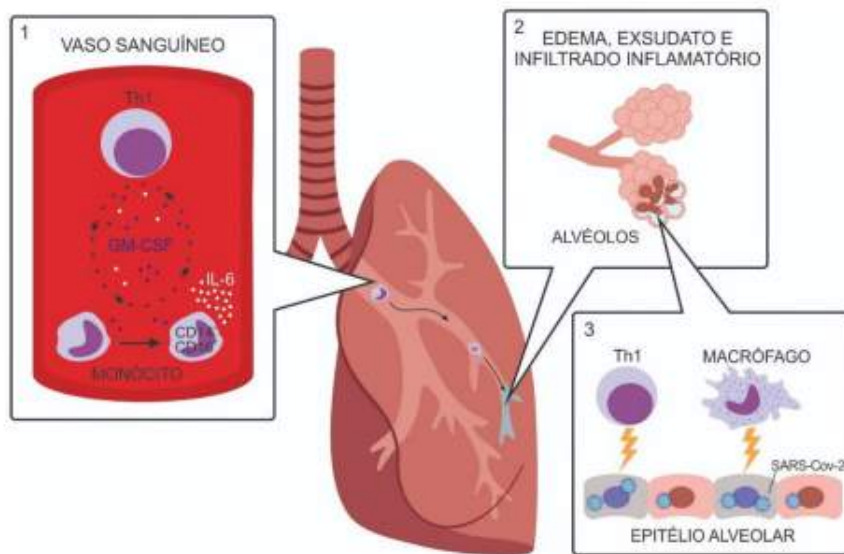


FIGURA 1: Ilustração tempestade de citocinas. “TEMPESTADE DE CITOCINAS”. Em 1, nota-se a presença de células T patogênicas (Th1) e monócitos inflamatórios, com alta secreção de IL-6 que podem entrar na circulação pulmonar em grande número e incitar a tempestade inflamatória, levando a um distúrbio imunológico em pacientes graves com COVID-19. Então notamos que a cascata inflamatória leva à elevação dos níveis séricos de citocinas (incluindo IL-2, IL-7, IL-10), fator estimulador de colônias de granulócitos (GM-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α . A partir disso, ocorre a exsudação de líquido rico em células e proteínas plasmáticas, ocasionando aumento na permeabilidade entre os alvéolos e os capilares que os recobrem, demonstrado em 2. Por fim, em 3, temos o processo indução da resposta inflamatória local com a presença destacada de macrófagos e Th1, além de leucócitos, plaquetas e fibrina, onde todos contribuem para a formação de uma membrana hialina, ocorrendo uma subsequente fibrose alveolar. Fonte: Adaptado de Fu et al 2020, por Accorsi, 2020.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da COVID-19 é baseado na história epidemiológica de acordo os critérios clínicos, bem como, obter informações sobre viagem recente residência em áreas de comunidades infectadas pelo COVID-19².

Caso o paciente apresente os sintomas e história com provável infecção, o profissional de saúde deverá solicitar a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), teste de diagnóstico para COVID-19 padrão ouro, obtido através de amostra coletada da região do trato respiratório superior (nasofaringe e orofaringe) e, se possível, das vias respiratórias (escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar). Ademais, tecnologias de identificação imune como teste de IgM / IgG e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) são opções diagnósticas possíveis^{2,12}.

Também poderá ser solicitada, a tomografia computadorizada (TC) de tórax, como método de diagnóstico auxiliar¹³. O exsudato presente nos espaços aéreos permite a manifestação de achado típico, o qual é encontrado na TC de tórax dos pacientes com COVID-19, conhecido como vidro fosco (FIGURAS 2 B e 4)^{14,15}. É possível analisar lesões precoces, sendo únicas ou múltiplas, que são apresentadas como sombras irregulares limitadas com mudanças estruturais, e normalmente localizadas na periferia dos campos pulmonares (FIGURA 2 B). Essas lesões podem progredir quando opacidades são observadas difusamente, com ou sem mínima efusão pleural. Em casos graves ou críticos, presença de infiltrados (FIGURA 2 A) ou condensações multilobulares difusos podem ser detectados, os quais podem evoluir rapidamente para consolidação completa do pulmão (FIGURAS 3 e 4)^{2,8,12,16}.

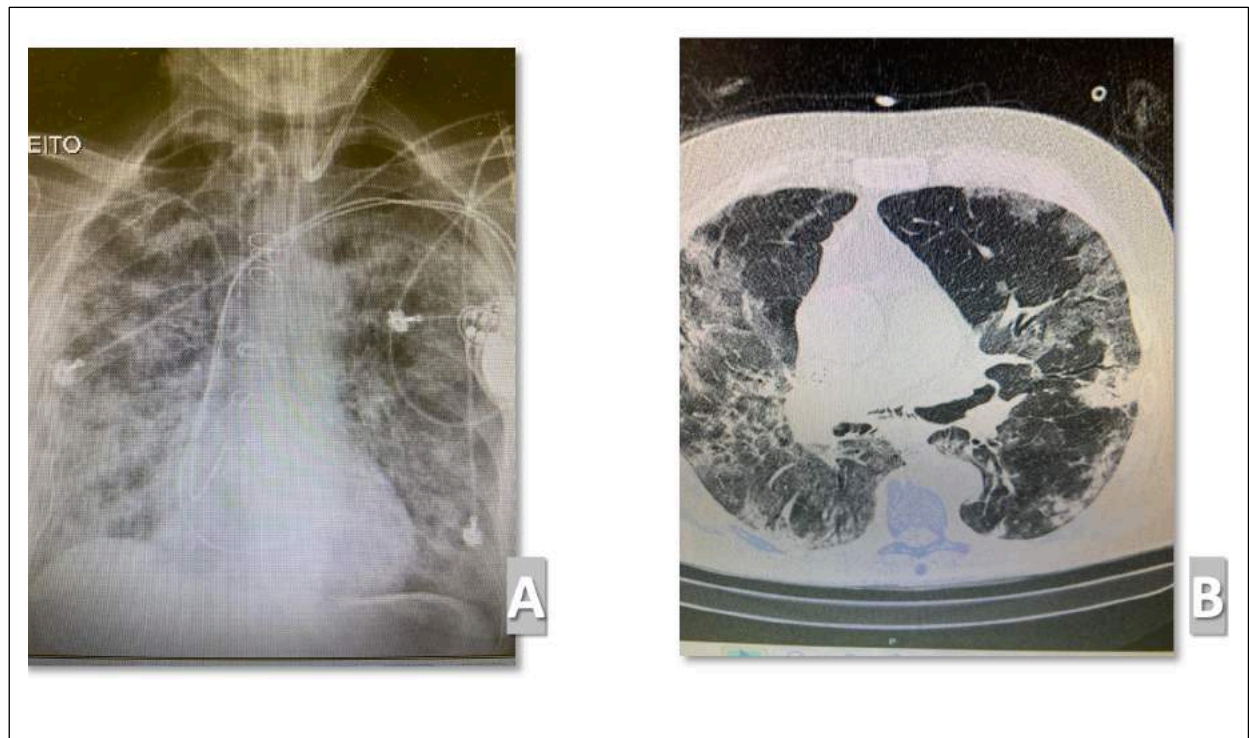


Figura 2. Imagem de tórax. Em A: radiografia (RX) em paciente com SARA por COVID-19, evidenciando infiltrado pulmonar difuso. Já em B, temos uma tomografia computadorizada (TC) de tórax, com presença de infiltrado pulmonar difuso em paciente com SARA por COVID-19.
Fotos gentilmente cedidas pelo Dr. Rodrigo Sardenberg.

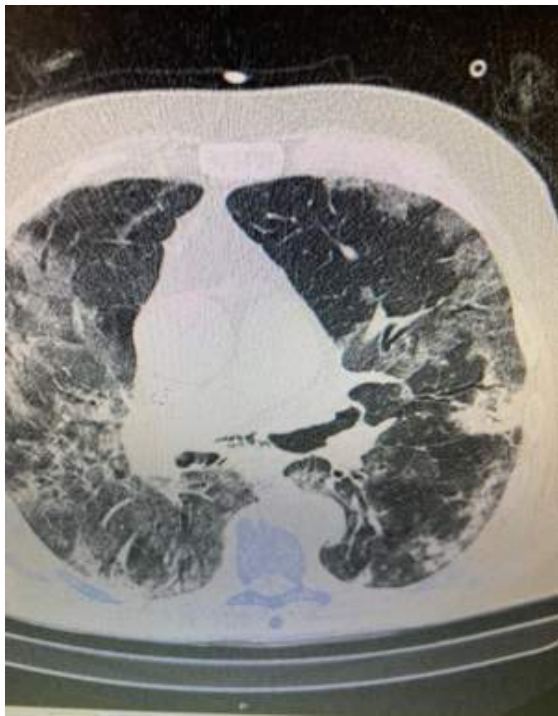


FIGURA 3. Tomografia computadorizada (TC) do torax. condensação nas bases pulmonares em paciente com SARS por COVID-19.
Foto gentilmente cedidas pelo Dr. Rodrigo Sardenberg.

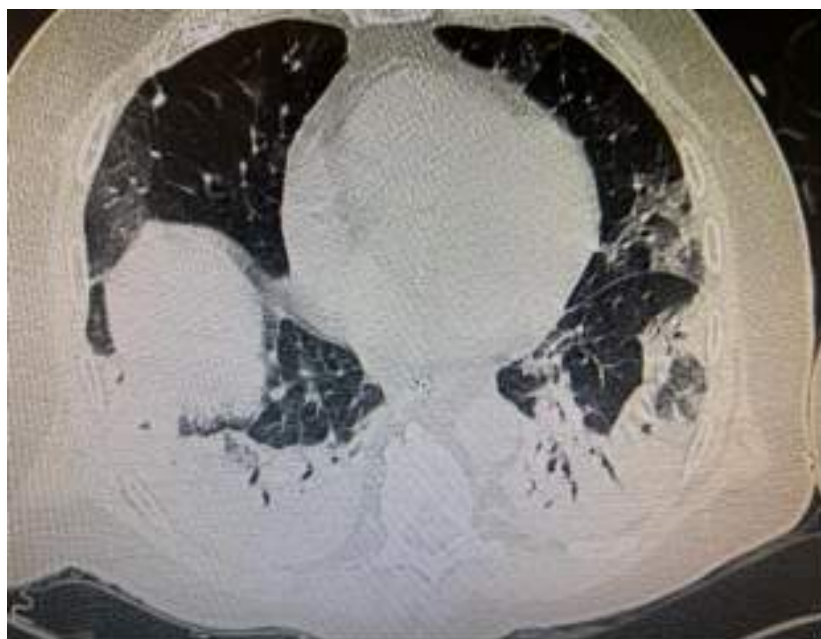


FIGURA 4. Tomografia computadorizada (TC) do torax. Presença de infiltrado em vidro fosco + condensação pulmonar bilateral em paciente com COVID-19 e SARS.

Foto gentilmente cedidas pelo Dr. Rodrigo Sardenberg.

QUADRO CLÍNICO

O tempo de início da SARS relacionada ao COVID-19 geralmente ocorre entre 8 - 12 dias. A SARS é uma condição associada a muitas doenças que resultam em redução da complacência pulmonar e hipoxemia grave³. Entretanto, alguns estudos mostram que a complacência pulmonar foi relativamente alta em alguns pacientes com SARS relacionados ao COVID-19, ainda que esses pacientes tenham demonstrado consistente gravidade da hipoxemia^{16,17}.

O período médio de incubação da doença é de 5,1 dias¹⁸, variando de 2 a 14 dias¹⁹. Aproximadamente 20% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem problemas respiratórios graves, com uma taxa geral de letalidade em torno de 2,3%². Os pacientes com doença grave geralmente apresentaram febre, tosse seca, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais^{2,20}.

Um estudo sobre análise das transmissões domiciliares revelou que febre e sintomas

respiratórios apareceram de 3 a 7 dias após a exposição ao vírus²⁰. Febre, tosse seca e fadiga foram mais comumente relatados, enquanto congestão nasal, rinorreia, dor de garganta e mialgia foram relativamente raros²¹.

Ocasionalmente, sintomas não respiratórios, como palpitação, diarreia ou dor de cabeça, precederam os sintomas respiratórios. Alguns pacientes estão no início da doença afebris. O espectro clínico do COVID-19 variou de pneumonia assintomática à fatal. A taxa de infecção por pacientes assintomáticos ainda não está definida, uma vez que a maioria das infecções assintomáticas acabou apresentando sintomas²⁰.

Além do quadro clínico clássico, também é possível observar outros achados laboratoriais, como a linfopenia, frequentemente identificada nos pacientes com COVID-19 (leve diminuição ou níveis normais no total de glóbulos brancos em casos leves, e aumento em pacientes com quadro clínico moderados e graves). Indicadores de inflamação sistêmica, como elevação de níveis séricos de ferritina e proteína

C reativa (PCR), taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS), podem estar elevados quando associados à altos níveis de citocinas pró-inflamatórias circulantes e quimiocinas. Outrossim, paciente com complicações sistêmicas podem ter altos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e creatinina², sugerindo acometimentos hepáticos e renais.

Por fim, as complicações incluem: insuficiência respiratória, lesão hepática, lesão miocárdica aguda, lesão aguda renal, choque séptico e até falência de múltiplos órgãos².

TRATAMENTO

O tratamento da COVID-19 ainda é incerto e gera muita polêmica. Os protocolos terapêuticos são construídos e remodelados constantemente baseando-se em evidências de estudos publicados por todo o mundo. A grande preocupação está voltada aos pacientes de gravidade moderada à alta, principalmente àqueles acometidos pela SARS, que podem facilmente evoluir com insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos. Dentre todo o suporte oferecido no tratamento da SARS, existem medidas profiláticas e de controle para a estabilização da homeostase do indivíduo.

O uso de oxigênio nasal de alto fluxo para pacientes com hipoxemia leve a moderada é uma medida inicial importante, já que pode reduzir a necessidade de intubação endotraqueal em pacientes com SARS.²² Esse procedimento pode evitar a necessidade de intubação e ventilação mecânica porque ele fornece altas concentrações de oxigênio umidificado e baixos níveis de pressão expiratória final positiva (PEEP), facilitando a eliminação do dióxido de carbono.²² As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendam o uso do oxigênio nasal de alto fluxo, mas com um monitoramento rigoroso do paciente²³.

Por outro lado, para os pacientes com COVID-19 que necessitam de intubação endotraqueal, os parâmetros recomendados consistem de volume corrente baixo (6 mL/kg por peso corporal previsto) com pressão de platô nas vias aéreas.

Vale ressaltar que aumentar a frequência respiratória para 35 incursões por minuto, conforme necessário é a base da ventilação de proteção pulmonar.²⁴ Se a hipoxemia progredir para proporções maiores, chegando a níveis refratários, deve-se usar sedação profunda seguida de instituição imediata de bloqueio neuromuscular.²⁴ Em alguns casos extremos nos quais a hipoxemia continua refratária mesmo com um posicionamento propenso, bloqueio neuromuscular e esforços para aperfeiçoar a terapia com pressão expiratória final positiva, a inalação de 5 a 20 ppm de NO pode melhorar a oxigenação.²⁵

No início de abril, um estudo transversal observou a recuperação de alguns pacientes sob tratamento na Itália, que foram submetidos à ventilação não invasiva (VNI) em posição prona, ou seja, em decúbito ventral. Os resultados foram positivos: dos quinze indivíduos analisados todos obtiveram melhora na SatO₂ e na PaO₂/FiO₂ durante a posição prona e, dentre eles, doze se mantiveram estáveis posteriormente. Sabe-se que tal técnica pode recrutar regiões pulmonares dorsais e drenar secreções das vias aéreas, o que otimiza a homeostase e gera mais conforto ao paciente^{6,27}.

Ademais, alguns estudos trazem a importância de se considerar o manejo de fluidos como medida para reduzir o edema pulmonar, sendo que na ausência de choque, recomenda-se a terapia conservadora para se obter um balanço hídrico negativo de 0,5 a 1,0 litro por dia.²⁸ Quando há a presença de choque, o equilíbrio hídrico pode ser alcançado através da terapia renal substitutiva, especialmente se houver lesão renal aguda associada e oligúria.⁶

Dentre as intervenções que podem ser feitas para melhorar a oxigenação do paciente, está o uso da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Tal procedimento se associa à diminuição da taxa de mortalidade e necessidade de terapia de substituição renal em pacientes com SARS. Como ponto negativo, os tempos de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital são acentuadamente mais altos em comparação com a ventilação mecânica convencional²⁹.

Com relação às medicações usadas no combate do SARS-CoV-2, há várias opções e

recomendações, as quais ainda não estão muito bem esclarecidas e concretizadas. Porém, seguindo um viés mais teórico, há algumas opções consideradas eficazes no tratamento da complicação responsável pela maior taxa de mortalidade dos acometidos pela COVID-19: a Síndrome da Angústia Respiratória do Agudo (SARA).

Em Hong Kong, o regime de combinação de esteróides e Ribavirina foi o protocolo de tratamento da SARS.³⁰ O corticosteróide funciona como um imunomodulador, que busca reduzir a ação dos leucócitos e a liberação das citocinas inflamatórias, os quais se relacionam diretamente com a fisiopatologia da SARS.³¹ Inclusive, alguns estudos relataram que glicocorticóides juntamente com IFN- α podem reverter rapidamente anormalidades na imagem pulmonar e melhorar a saturação de oxigênio^{12,32}.

Por outro lado, existe muita controvérsia em relação ao uso dos corticosteróides em pacientes com COVID-19 com o intuito de amenizar as inflamações e reduzir as chances de evolução da doença.³³ Isso porque o seu uso poderia afetar a eliminação do SARS-CoV-2 e até mesmo aumentar os riscos de infecções bacterianas oportunistas, elevando assim, a mortalidade³⁴.

Outro medicamento que teve papel muito importante na regulação da resposta inflamatória é o Tocilizumabe.¹ Este fármaco age como um anticorpo, bloqueando o receptor de IL-6 e, dessa forma, impedindo a sinalização de respostas inflamatórias mediadas por essa citocina.³⁵ A Comissão Nacional de Saúde da China incluiu esse medicamento na 7ª edição de recomendações terapêuticas para a COVID-19 após um estudo divulgado em abril de 2020, o qual demonstrou eficácia no tratamento de casos moderados a graves, como a redução da necessidade de oxigenoterapia em 75% dos pacientes, diminuição de paradas cardiorrespiratórias e febre, além de um aumento nos níveis séricos de linfócitos.³⁶ A conclusão dessa terapêutica é fundamentalmente teórica e carece de evidências mais conclusivas já que foi realizada em conjunto com o Lopinavir e a Metilprednisolona em apenas 21 pacientes com SARS após contato com o novo coronavírus.^{36,37}

Apesar dos resultados inconclusivos, outros países como a Itália e os Estados Unidos buscaram testar e comprovar a eficácia do tratamento dos casos de COVID-19 com a SARS com o uso de anti-IL6R.¹ Este medicamento parece ter um papel importante na modulação da resposta imune excessiva ao vírus e na prevenção da tempestade de citocinas inflamatórias, tão danosa ao tecido pulmonar.¹

Baseado em achados da SARS causada pela COVID-19, tais como a deposição de fibrina nos espaços aéreos do parênquima pulmonar, foram tomadas algumas medidas terapêuticas.⁸ Sabe-se que o depósito fibrinoide ocorre devido a uma desregulação nos sistemas fibrinolítico e de coagulação. Sendo assim, é recomendado o tratamento profilático com heparina de baixo peso molecular (HBPM) tanto para limitar a extensão da coagulopatia como para reduzir os biomarcadores inflamatórios e a fibrinólise, com o objetivo de degradar a fibrina pré-existente no pulmão do doente.^{38,39}

Por fim, como finalidade fibrinolítica, deve ser usado o ativador de plasminogênio tecidual (tPA), uma protease que converte a proenzima plasminogênio em plasmina - uma enzima fibrinolítica. Esse componente pode ser empregado no tratamento de casos de COVID-19 que evoluíram com SARS para degradar a fibrina pulmonar e melhorar a oxigenação em pacientes críticos.⁴⁰ Além disso, a administração do tPA pode conferir efeitos anti-inflamatórios, como a supressão da ativação de neutrófilos.⁴¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atual pandemia global protagonizada pelo SARS-CoV-2, conhecido como “o novo coronavírus”, requer a atenção de todos os setores da sociedade, principalmente daqueles voltados à ciência, pesquisa e inovação. O grande desafio vivenciado atualmente é a corrida contra o tempo, na busca de inovações e aprimoramentos de métodos já usados contra outras doenças, a fim de limitar as complicações da COVID-19, principalmente a evolução da SARS, e reduzir o uso do suporte ventilatório em unidades de terapia intensiva (UTIs).

Com o objetivo de levantar dados quantitativos que justificassem a real importância da

intervenção contra a manifestação da SARS, seja ela terapêutica ou profilática, foram reunidos dados de UTIs de 50 países.⁴ Ficou evidente que a prevalência de SARS no período foi de 10,4% das internações e que essa síndrome parecia estar sub-reconhecida, subtratada e associada a uma alta taxa de mortalidade.⁴

Faz-se necessário compreender plenamente as características técnicas da SARS relacionada ao COVID-19 para a sua identificação precoce e tratamento preciso. Isso é importante já que alguns pacientes recuperados apresentam uma diminuição de 20 a 30% nos pulmões após contato com a SARS, ocasionada por fibrose irreversível, a qual gera cicatrizes e enrijecimento do tecido pulmonar.¹²

Desse modo, é fundamental o reconhecimento tanto de padrões da doença como dos fatores de risco que levam à SARS. Isso porque essa manifestação é responsável pela alta taxa de mortalidade da infecção pelo novo coronavírus e por conseqüências futuras irreversíveis que podem prejudicar inúmeras vidas em toda a sua existência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *Journal of Translational Medicine*; 2020.
- Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, *et al.*; An Overview Of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*; 2020.
- Ranieri VM, Rubenfeld DG, *et al.* Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *The Journal of the American Medical Association*; 2012.
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A *et al.* Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *The Journal of the American Medical Association*; 2016.
- Xu Z, Shi L, Wang YJ, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
- Huang CL, Wang YM, Li XW, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*; 2020.
- Vitale RF, Ribeiro FAQ. The role of Tumor Necrosis Factor -Alpha (TNF- α) in bone resorption present in middle ear cholesteatoma. *Brazilian Journal of Otolaryngology*; 2007.
- Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2020.
- Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest Medicine*; 2009.
- Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anestesiologica*; 2009.
- Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, *et al.* A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The New England Journal of Medicine*; 2003.
- SIUKAN, L, Leung, AW, Xu, C. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Coronavirus disease-2019 (COVID-19): From Causes to Preventions in Hong Kong. *International Journal of Infectious Diseases*; 2020.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, *et al.* CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*; 2020.
- Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, *et al.* Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*; 2020.
- Li XW, Geng MM, Peng YH, Meng LS, LU SM. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*; 2020.
- Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS?. *Critical Care*; 2020.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) From publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of Internal Medicine*; 2020.
- 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. *The New England Journal Medicine*; 2020.
- Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*; 2020.
- 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. *Journal of Medical Virology*; 2020.
22. Frat J-P, Thille AW, Mercat A. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England Journal of Medicine*; 2015.
 23. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. World Health Organization; 2020.
 24. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*; 2020.
 25. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *The Journal of the American Medical Association*; 2019.
 26. Cabrini L, Landoni G, Bocchino S, et al. Long-term survival rate in patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation in ordinary wards. *Critical Care Medicine*; 2016.
 27. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Critical Care Medicine*; 2020.
 28. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England Journal of Medicine*; 2006.
 29. Mendes PV, Melro LMG, Li HY, Joelsons D, Zigaib R, Ribeiro JMFP et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*; 2019.
 30. So LK, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, Yung RW, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*; 2003.
 31. Yam LY, Lau AC, Lai FY, Shung E, Chan J, Wong V. Hong Kong Hospital Authority SARS Collaborative Group (HASCOC). Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Journal of Infection*; 2007.
 32. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Bryan Wolff B, Lho H *et al.* Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *The Journal of the American Medical Association*; 2003.
 33. Zheng R, Hu M, Li R, et al. Respiratory treatment procedures in patients with severe novel coronavirus infected pneumonia: an expert opinion. *Chinese Journal of Critical Care Intensive Medicine*; 2020.
 34. Zhao Z, Zhang F, Xu M, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, P. R. China. *J Med Microbiol.* 2003.
 35. Lauder SN, Jones E, Smart K, et al. Interleukin-6 limits influenza-induced inflammation and protects against fatal lung pathology. *European Journal of Immunology*; 2013
 36. Binqing Fu, Xiaoling Xu, Wei Haiming. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *Journal of Translational Medicine*; 2020
 37. The General Office of National Health Commission Office of State TCM Administration. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 6, Revised).
 38. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*; 2015.
 39. 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*; 2020.
 40. Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS, et al. Is There a Role for Tissue Plasminogen Activator (tPA) as a Novel Treatment for Refractory COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)? *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*; 2020.
 41. Stringer KA, Hybertson BM, Cho OJ, Cohen Z, Repine JE. Tissue plasminogen activator (tPA) inhibits interleukin-1 induced acute lung leak. *Free Radical Biology and Medicine*; 1998.