

## **Tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo SARS-COV-2: revisão integrativa de literatura**

### **Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome caused by SARS-COV-2: integrative literature review**

DOI:10.34119/bjhrv6n6-162

Recebimento dos originais: 20/10/2023

Aceitação para publicação: 20/11/2023

#### **Ana Carolina Nahhas Scandelari**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR) – campus Maringá

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá – PR, CEP: 87050-900

E-mail: ra-1910418-2@alunos.unicesumar.edu.br

#### **Maria Fernanda Amorim**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR) – campus Maringá

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá – PR, CEP: 87050-900

E-mail: ra-1920682-2@alunos.unicesumar.edu.br

#### **Mariana Maciel de Oliveira**

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Cesumar (UNICESUMAR) – campus Maringá

Endereço: Avenida Guedner, 1610, Jardim Aclimação, Maringá – PR, CEP: 87050-900

E-mail: mariana.maciel@docentes.unicesumar.edu.br

### **RESUMO**

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, na China, foi palco do aparecimento de uma nova doença infecciosa, denominada Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), a qual em poucos meses se espalhou pelos continentes, originando uma pandemia, com elevado número de casos e mais de 6 milhões de mortes até setembro de 2022. A COVID-19 é causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), sendo muito mais transmissível e patogênico que os antigos coronavírus, visto que sua infecção pode levar ao risco de internações em UTIs, necessidade de suporte ventilatório, alto número de óbitos e sequelas. Frente a esse cenário, iniciou-se uma busca a nível mundial por tratamentos que alterassem o prognóstico da doença grave, em que diversos medicamentos foram citados e alguns foram aprovados para uso emergencial, mesmo sem pesquisas e resultados adequados para comprovar sua eficácia. Deste modo, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão integrativa de literatura sobre as evidências científicas voltadas ao tratamento farmacológico da forma grave da doença. Ademais, foram descritos os benefícios, efeitos adversos e indicação de algumas das medicações mais utilizadas até o momento, sendo estas os Glicocorticoides, Remdesivir, Anticorpos Monoclonais, como o Tocilizumabe, Anakinra, Inibidores da JAK (Baricitinibe). Entretanto, baseado na seleção bibliográfica desta revisão, nenhum dos medicamentos avaliados obteve resultados irrefutáveis sobre seu uso no tratamento da COVID-19, sendo imprescindível balancear os possíveis riscos e benefícios da utilização de cada um deles.

**Palavras-chave:** COVID-19, terapêutica, farmacologia.

## ABSTRACT

In December 2019, Wuhan, China, was the core city of the emergence of a new infectious disease, called Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), which in a few months spread across the continents, causing a pandemic, with high number of cases and more than 6 million deaths until September 2022. COVID-19 is caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), much more transmissible and pathogenic than the old coronaviruses, since its infection can lead to the risk of hospitalizations in ICUs, need of ventilatory support, high number of deaths and sequels. Facing this scenario, a worldwide search for treatments that could change the prognosis of the severe disease began, in which several drugs were cited and some were approved for emergency use, even without adequate research and results to prove their effectiveness. The present study aimed to perform an integrative literature review about scientific evidence of the pharmacological treatment of the severe form of the disease. In addition, the benefits, side effects and indication of some of the most used medications until the present moment were described, which are Glucocorticoids, Remdesivir, Monoclonal Antibodies, such as Tocilizumab, Anakinra and JAK Inhibitors (Baricitinib). However, based on the bibliographic selection of this review, none of the evaluated drugs obtained irrefutable results about their use on COVID-19's treatment. Therefore, it is essential to balance the possible risks and benefits of using each one of them.

**Keywords:** COVID-19, therapeutics, pharmacology.

## 1 INTRODUÇÃO

O mês de dezembro de 2019 foi marcado pelo surgimento de um vírus que causou grande impacto social, econômico, político e, principalmente, na saúde da população mundial, o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). Este vírus é responsável por causar uma agressiva síndrome respiratória, denominada como Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). O primeiro caso de COVID-19 descrito no mundo foi em Wuhan, na China, entretanto, não demorou muito para que a doença se espalhasse pelo mundo, visto que se trata de um vírus com rápida disseminação, alta agressividade e mortalidade (KHAN *et al.*, 2021).

Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados de RNA fita simples, com cerca de 24 espécies pertencentes à família Coronaviridae. Dentro desta família, os vírus são divididos, de acordo com suas características, em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$ , e  $\delta$ , entretanto, somente  $\alpha$  (HCoV-229E e NL63) e  $\beta$  (HKU1, OC43, MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2) são patogênicos para os mamíferos, incluindo-se o homem. Estruturalmente, os CoVs são formados por quatro proteínas essenciais para formação de uma estrutura completa de partícula viral, sendo elas a proteína do nucleocapsídeo (N), proteína do envelope (E), proteína de membrana (M) e glicoproteína S (SAMUDRALA *et al.*, 2020).

A entrada do vírus na célula hospedeira ocorre por meio de uma interação entre a proteína S e o receptor da célula, que no caso do SARS-COV-2 é a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), presente, principalmente, em células pulmonares. O vírus, uma vez no interior da célula, multiplica seu material genético e libera os novos vírus formados para o ambiente extracelular. O SARS-CoV-2 apresenta proteínas ORF7, que facilitam a liberação viral, por impedir a captura do vírus. Tal proteína leva a apoptose das células infectadas pelo vírus, causando danos nas células dos alvéolos pulmonares (UZUNIAN, 2020).

A COVID-19 é transmitida por pacientes sintomáticos, assintomáticos e no período de incubação da doença, por meio de gotículas, podendo o vírus sobreviver em superfícies e no ar por horas. Por isso, foi necessário implantar o distanciamento social, o uso de máscaras e a higienização constante das mãos e das superfícies dos objetos (KHAN *et al.*, 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode se apresentar de forma assintomática, em que o teste laboratorial é positivo na ausência de sintomas. Em casos leves, apresentam sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta e coriza, acompanhados ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia. Nos casos moderados, os sintomas podem ser amenos, severos, por piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou com a presença de pneumonia sem sinais e sintomas de gravidade. Casos graves representam a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a qual é uma complicação da síndrome gripal, com presença de dispneia/desconforto respiratório, sensação de pressão persistente no tórax, saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios e rosto. Já os casos críticos incluem sepse, desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte ventilatório e internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (CONASS, 2021).

Frente à rápida disseminação global do SARS-CoV-2, iniciou-se uma busca desenfreada por tratamentos que modifiquem o prognóstico da doença. Com isso, inúmeros estudos começaram a ser realizados e publicados diariamente (BHIMRAJ *et al.*, 2020), ocasionando constantes atualizações e mudanças nos protocolos de tratamento. Dessa forma, este trabalho visou expor as evidências científicas existentes até o momento, para tratamentos farmacológicos utilizados na forma grave da doença (SRAG), bem como seus mecanismos de ação, efeitos adversos e benefícios no tratamento da SRAG, a fim de possibilitar a redução de casos que evoluam de forma extrema, assim como as consequências trazidas pela doença.

## 2 METODOLOGIA

O estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura sobre o tratamento farmacológico da SRAG causada pelo SARS-CoV-2. A pesquisa de artigos científicos foi realizada nas bases de dados eletrônicas PUBMED, UPTODATE, SCIELO, MEDLINE, EMBASE e LILACS, empregando-se os descritores “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*”, “COVID-19” e “*pharmacological treatment*”. Além disso, foram incluídos na pesquisa apenas artigos científicos completos que realizaram estudos clínicos e revisões da literatura, publicados em 2020, 2021 e 2022 e com foco no tratamento de adultos de modo geral, que não apresentavam outras comorbidades.

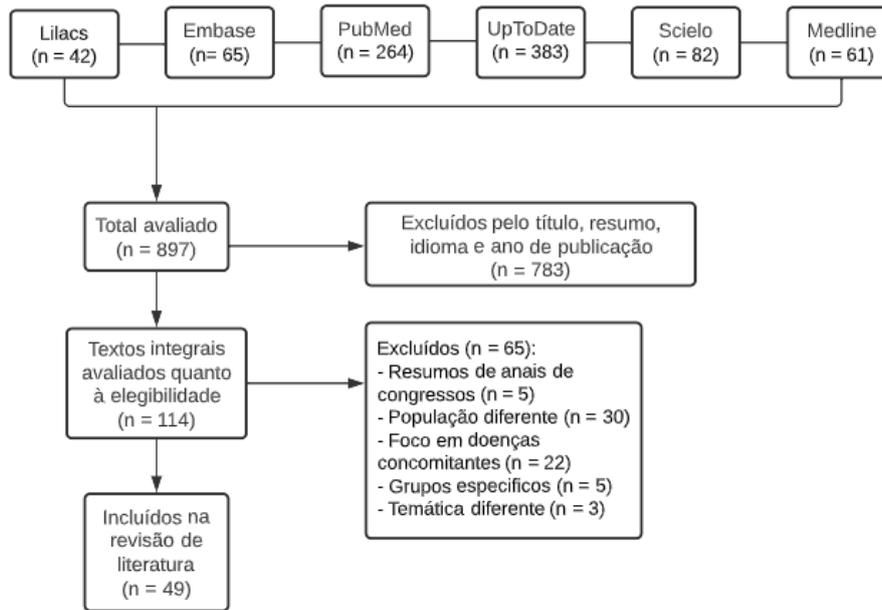
Durante a coleta de dados, as pesquisadoras realizaram uma leitura exploratória, de modo que fossem excluídos estudos em duplicata ou que não cumpriam os requisitos necessários para serem usados como fonte para o estudo, tais como resumos de anais de congressos, artigos não disponíveis na íntegra e publicação antiga. Além disso, foram excluídos estudos que não atendiam a temática, como estudos focados em crianças, idosos, grupos específicos ou pacientes com doenças concomitantes.

Posteriormente, foi realizada uma leitura seletiva, para que tais dados pudessem ser organizados e discutidos, de acordo com a relevância para o estudo.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da pesquisa de artigos científicos, considerando os critérios de inclusão e de exclusão, foram pesquisados artigos do dia 5 de março até o dia 9 de julho de 2022, e foram encontrados 897 artigos, sendo 42 deles no LILACS, 65 no EMBASE, 264 no PUBMED, 383 no UPTODATE, 82 no SCIELO e 61 no MEDLINE. Posteriormente, 783 artigos foram excluídos da pesquisa pois não cumpriam os pré-requisitos determinados na metodologia. Dos 114 artigos restantes, 65 foram excluídos: 5 por serem anais de congressos; 30 por tratarem de populações diferentes; 22 por terem foco em doenças concomitantes; 5 por tratarem de grupos específicos; e 3 por apresentarem uma temática diferente. No total, foram utilizados, para a escrita do trabalho, 49 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos analisados.



Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

### 3.1 DEXAMETASONA E OUTROS GLICOCORTICÓIDES

A dexametasona é um glicocorticoide de longa ação, apresentando duas ações principais: anti-inflamatória e imunossupressora (DROŹDŹAL *et al.*, 2021). Seu efeito anti-inflamatório é baseado na inibição da fosfolipase A2, impedindo a liberação do ácido aracdônico e, conseqüentemente, a formação de mediadores da inflamação. Além de impedir o acúmulo de células inflamatórias, como macrófagos e leucócitos, na zona de inflamação (DROŹDŹAL *et al.*, 2021). O efeito imunossupressor tem relação com sua capacidade em reduzir os linfócitos, eosinófilos, monócitos e bloquear a secreção de histamina dependente de IgE e leucotrienos. Além disso, inibe a síntese e secreção de citocinas, como o Interferon Gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), GM-CSF (o que é) e as interleucinas IL-1, IL-2, IL-3 e IL-6 (DROŹDŹAL *et al.*, 2021).

Seu uso na COVID-19 baseia-se no poder do SARS-CoV 2 em induzir a tempestade de citocinas, definida como uma resposta imune hiper-reativa que ocorre em pacientes críticos (QUATRINI; UGOLINI, 2021). Cursa com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias no sangue, resultando em infiltração excessiva destas células no tecido pulmonar e, portanto, lesão pulmonar. Em vista disto, a tempestade de citocinas serve de alicerce para o agravamento da doença, sendo considerada uma das principais causas para evolução de SRAG e falência de múltiplos órgãos (YE; WANG; MAO, 2020).

A dexametasona é um medicamento recomendado para pacientes com COVID-19 na forma grave em oxigenoterapia e suporte ventilatório, não sendo utilizada em casos leves. Os

dados encontrados para o uso da dexametasona no tratamento da SRAG estão resumidos no Quadro 1.

Sua administração muito precoce inibe o início do mecanismo de defesa imunológica do corpo, aumentando assim a carga viral (YE; WANG; MAO, 2020). Com relação a dose, a dexametasona é feita em um esquema de 6 mg/dia por 10 dias. Se esta não estiver disponível, é possível lançar mão de outros glicocorticoides em doses equivalentes, como hidrocortisona 150 mg, metilprednisolona 32 mg ou prednisona 40 mg (KIM; GANDHI, 2022). Grandes doses possuem potencial de induzir imunossupressão, podendo atrasar a eliminação do coronavírus e aumentar o risco de infecções oportunistas. Hiperglicemia e hipocalcemia também são situações possíveis. Portanto, pacientes em uso destes medicamentos devem ser monitorados, a fim de evitar o surgimento de tais efeitos adversos (KIM; GANDHI, 2022; LAM; LOMBARDI; OUANOUNOU, 2020).

Quadro 1 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de Dexametasona e outros glicocorticoides no tratamento da SRAG.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Recovery Collaborative Group <i>et al.</i> (2021)	Ensaio controlado e aberto	Mostrou-se benéfico em pacientes em uso de ventilação mecânica, com uma redução de 36% na mortalidade quando comparado com o tratamento convencional. Nos pacientes em oxigenoterapia houve uma redução de 18% na mortalidade e de 21% na evolução para necessidade de ventilação mecânica.
Ye, Wang, Mao. (2020)		Constata que, em pacientes com COVID grave, tem capacidade de reduzir a taxa de mortalidade, encurtar o tempo de internação e diminuir o risco de infecções secundárias. No entanto, a administração muito precoce inibe o início do mecanismo de defesa imunológica do corpo, aumentando assim a carga viral plasmática.
Munch <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	Estudo conduzido com 1000 pacientes com COVID-19 sob necessidade de oxigênio ou ventilação mecânica, o qual avaliou os efeitos da Dexametasona na dose de 12 mg/d contra 6 mg/d. O número médio de dias de vida sem suporte de vida foi de 22 dias no grupo recebendo a maior dose, em comparação com 20,5 dias no grupo recebendo a menor dose.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

### 3.2 REMDESIVIR

O Remdesivir é um pró-fármaco do análogo da adenosina parental, metabolizado, nas células-alvo, em um nucleosídeo trifosfato ativo (NTP), semelhante ao ATP (DROŽDŽAL *et al.*, 2021). Sua forma pró-fármaco é justificada pela baixa capacidade de permeabilidade dos

nucleotídeos na membrana celular, precisando, ao chegar na célula-alvo, ser fosforilado para se transformar no metabólito trifosfato ativo (JORGENSEN; KEBRIAIEI; DRESSER, 2020).

Sua ação contra o SARS-CoV-2 é baseada na inibição da RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), um complexo proteico em que os vírus replicam seus genomas. O metabólito ativo compete com a adenosina trifosfato, sendo incorporado na cadeia e, com isso, provoca uma terminação prematura da síntese de RNA (JORGENSEN; KEBRIAIEI; DRESSER, 2020). Existem evidências de que o Remdesivir consegue driblar o mecanismo de revisão da síntese de RNA dos COVs, tornando-os incapazes de detectar e remover os análogos de nucleosídeos, estabelecendo sua ação antiviral (FERNER; ARONSON, 2020).

Este fármaco é recomendado para pacientes hospitalizados por COVID-19 severa, que não estejam em ventilação mecânica, por reduzirem o tempo de recuperação e risco de evolução para a necessidade de ventilação mecânica. O esquema preconizado é iniciar com uma dose de 200 mg no primeiro dia, seguido do uso de 100 mg/dia por 5 dias, podendo ser interrompido em caso de melhora do quadro/alta antes do término do tratamento (KIM; GANDHI, 2022; SHAIKH *et al.*, 2022).

Apesar de seu uso em pacientes com injúria renal ser controverso, o curto tempo de terapia e baixa concentração de ciclodextrina (excipiente presente na formulação do Remdesivir, a qual que se acumula nos rins causando efeitos tóxicos), possivelmente, tornariam os riscos baixos. De modo geral, não é recomendado em pacientes com a taxa de filtração glomerular  $< 30 \text{ mL/min por } 1,73\text{m}^2$ , a menos que o benefício seja maior que o possível risco. Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) devem ser avaliados durante a administração do Remdesivir, à medida que deve ser interrompida caso esses níveis ultrapassem 10 vezes o valor do limite superior da normalidade (KIM; GANDHI, 2022; SHAIKH *et al.*, 2022). Os resultados dos artigos analisados para este fármaco estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de Remdesivir no tratamento da SRAG.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Shaikh <i>et al.</i> (2022)	Estudo de coorte.	Realizou um estudo com um total de 268 pacientes com COVID-19, em que 102 receberam Remdesivir e 166 não receberam essa medicação. A conclusão foi que o Remdesivir não mostrou benefícios com relação a redução da mortalidade e tempo de internação em pacientes com COVID-19 grave.
Antinori <i>et al.</i> (2020)	Estudo clínico.	Em 18 pacientes internados na UTI, 8 evoluíram a óbito e 6 receberam alta. Já nos 17 avaliados na enfermaria, apenas 1 evoluiu a óbito. Demonstrando, neste estudo, menor eficácia em casos graves.

Beigel <i>et al.</i> (2020)	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	Foram analisados 1059 pacientes, 538 recebendo Remdesivir e 521 recebendo placebo. Conclui-se que o tempo de internação foi reduzido de 15 dias para 11 dias naqueles que receberam Remdesivir.
-----------------------------	---	---

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

### 3.3 TOCILIZUMABE

O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que inibe a via de sinalização da IL-6, citocina pró-inflamatória associada à COVID-19 (DROŽDŽAL *et al.*, 2021; KIM; GANDHI, 2022).

Em situações de normalidade, os níveis da IL-6 são baixos no corpo humano, porém, podem ter seus níveis aumentados rapidamente frente a uma lesão ou infecção (ZHANG *et al.*, 2020). Sendo descrita como uma importante citocina no desencadeamento da tempestade de citocinas do COVID-19 (WANG *et al.*, 2021). O receptor da IL-6 compreende 2 cadeias funcionais, IL-6R alfa e uma cadeia não ligante de 130 kD (gp130), capaz de transdução de sinal, sendo esta expressa na maioria das células do corpo humano (BURMESTER, 2022). Tal fato permite que o sinal seja amplamente espalhado por todo o corpo, regulando reações pró-inflamatórias (ZHANG *et al.*, 2020).

Este fármaco se liga no IL-6R, impedindo que a citocina se ligue ao seu receptor e, conseqüentemente, ative a via. Deste modo, há uma regulação da tempestade de citocinas e do estado inflamatório induzido pela COVID-19 em pacientes com a SRAG (REMAP-CAP INVESTIGATORS *et al.*, 2021).

Deve ser administrado de 4-8 mg/kg, sendo preconizada a dose de 400 mg, diluída para 100 mL com injeção de cloreto de sódio a 0,9%, com tempo de infusão superior a 1 h (ZHANG *et al.*, 2020). Atua como opção para pacientes em uso de glicocorticoides, que: necessitem de suporte respiratório mais intensivo; ou que estão sob oxigênio de baixo fluxo, mas que estejam progredindo clinicamente para necessidade de oxigênio de alto fluxo, e que tenham marcadores inflamatórios significativamente elevados (proteína C reativa  $\geq 75$  mg/dl). É reservado geralmente para indivíduos hospitalizados por um tempo menor que 96 horas ou internados em UTI por um período entre 24 e 48 horas (KIM; GANDHI, 2022).

O Tocilizumabe não pode ser administrado em pacientes em uso de Baricitinib, visto que a coadministração pode resultar no aumento do efeito imunossupressor. Além disso, deve ser evitado em casos de: hipersensibilidade aos seus compostos; presença de infecções graves não controladas; contagem absoluta de neutrófilos  $< 1000$  células/ $\mu$ L; contagem plaquetária  $< 50000$ ; ALT  $> 10$  vezes o limite superior da normalidade; e risco elevado de perfuração

gastrointestinal. Por mais que o uso de inibidores da via de sinalização da IL-6 estejam associados ao aumento do risco de infecções secundárias, isso não foi observado em diversos ensaios randomizados (KIM; GANDHI, 2022).

As principais conclusões dos trabalhos analisados para o uso deste fármaco no tratamento da SRAG estão descritas no Quadro 3.

Quadro 3 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de Tocilizumabe no tratamento da SRAG.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Wang <i>et al.</i> (2021)	Estudo multicêntrico randomizado, controlado e aberto.	Dos 65 pacientes analisados, 33 receberam Tocilizumabe e 32 fizeram parte do grupo controle. Foi observada uma melhora discreta na taxa de cura dentre os pacientes utilizando Tocilizumabe (94,12% vs 87,10%). Além disso, desempenhou melhora significativa em pacientes com lesões pulmonares bilaterais e níveis elevados de IL-6, com conseqüente diminuição da necessidade de aumento da concentração de O <sub>2</sub> inalado.
WHO (2021)	Metanálise	Reuniu participantes de outros 27 estudos, totalizando 10.930 pacientes, 6.449 recebendo terapia com antagonistas de IL-6 e 4.481 recebendo tratamento usual ou placebo. Em 28 dias de tratamento, o primeiro grupo teve 1.407 mortes, enquanto que o segundo teve 1.158, correspondendo a uma diferença de 3% no risco de morte. Em contrapartida, houve um aumento nos casos de infecção secundária (21,9% vs. 17,6%).
RECOVERY COLLABORATIVE GROUP (2021)	Estudo de plataforma randomizado, controlado e aberto.	Estudo feito com 4116 pacientes, 2022 em uso de Tocilizumabe e 2094 recebendo tratamento habitual. Em 28 dias, 621 pacientes do grupo em uso de Tocilizumabe evoluíram para óbito, contra 729 do grupo em tratamento habitual. Ademais, os pacientes em uso desse medicamento se tornaram menos propensos a utilização de ventilação mecânica invasiva (35% vs 42%).

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

### 3.4 OUTROS ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos são importantes componentes do sistema imunológico, devido à participação destas moléculas em reações celulares e humorais contra diversos antígenos, como microrganismos (MANIS, 2022). Os anticorpos monoclonais (mAbs) correspondem aqueles que são produzidos por um único clone de um linfócito B, sendo cada tipo de mAb responsável por ligar-se a uma determinada substância no corpo (JAHANSHAHLU; REZAEI, 2020).

No tratamento da COVID 19, estes anticorpos possuem como alvo pré-determinado a proteína Spike (S), componente importante para a entrada do vírus na célula hospedeira (JAHANSHAHLU; REZAEI, 2020). Os estudos, em sua maioria, focam na neutralização da

subunidade S1 da proteína S, visto que, bloqueariam a interação do Domínio de Ligação ao Receptor (RBD) com o Receptor Alvo (ECA 2) (CORTI *et al.*, 2021).

O uso dos anticorpos monoclonais vem sendo empregado, principalmente, em pacientes ambulatoriais com risco de evoluir para a forma grave da doença. Entretanto, se torna imprescindível estar atento a qual variante do SARS-CoV-2 está infectando o paciente, visto que, a efetividade de um mAb é diferente para cada variante (COHEN; GEBO, 2022). Ademais, o alto custo, tempo e dificuldade de produção são pontos negativos para seu uso em larga escala (JAHANSHAHLU; REZAEI, 2020).

Pensando na variante Omicron, o Bebtelovimabe seria efetivo contra todas as suas sublinhagens (BA.1/BA.1.1, BA.2, BA.4 e BA.5), reduzindo o tempo de duração dos sintomas. O Sotrovimabe, por outro lado, teria efetividade apenas com as sublinhagens BA.1/BA.1.1. As combinações Casirivimab-imdevimab e Bamlanivimab-etesevimab não demonstraram ser efetividade contra esta variante. Desta forma, a escolha do mAb deve ser adequada a variante mais predominante na região (COHEN; GEBO, 2022).

Os efeitos adversos incluem dor, episódios trombóticos, hipertensão arterial, alterações na atividade cardíaca, constipação, declínio na função renal, diarreia, fadiga, náuseas, vômitos, febre, entre outros (CONTI *et al.*, 2021). Além disso, foram relatados casos de piora da função respiratória devido ao acúmulo de inflamação pulmonar (JAHANSHAHLU; REZAEI, 2020). O excesso de anticorpos monoclonais pode levar à formação de imunocomplexos, que são fagocitados pelos macrófagos, célula que permite a replicação viral e aumento da virulência. Desta forma, ocorrerá aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias por estas células, induzindo a tempestade de citocinas e, conseqüentemente, efeitos adversos fatais para os pacientes (CONTI *et al.*, 2021).

Os estudos analisados a respeito da efetividade do uso de anticorpos monoclonais em pacientes com a SRAG foram descritos no Quadro 4.

Quadro 4 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de anticorpos monoclonais no tratamento da SRAG

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group <i>et al.</i> (2020)	Estudo Randomizado	Estudo realizado com 314 pacientes hospitalizados, destes, 163 receberam mAbs e 151 receberam placebo. Entretanto, não foram identificadas diferenças significativas na mortalidade em pacientes hospitalizados (19% vs 21%).
Kim e Gandhi (2022)	Revisão de literatura	Demonstra maior eficácia em pacientes soronegativos para os anticorpos anti-SARS-CoV-2. Desta forma, pacientes imunocomprometidos, que normalmente são soronegativos, apresentariam benefícios do uso dos mAbs.

Weinreich <i>et al.</i> (2021)	Estudo randomizado duplo-cego	Estudo sobre o uso de REGN-COV2 (medicamento formulado com a associação de diversos anticorpos para obtenção de resistência contra o SARS-CoV-2) em que foram avaliados 275 pacientes. Demonstrou redução na carga viral após 7 dias entre os pacientes que possuíam os anticorpos séricos negativos no início do estudo e uma redução mais discreta na população geral do estudo.
Yavuz, Çelikyurt. (2021)	Revisão de literatura	Aponta maior eficácia em soronegativos para anticorpos anti-SARS-CoV-2, tal qual os imunocomprometidos. Entretanto, a eficácia é alterada de acordo com a variante que infecta o paciente e a via de administração.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

### 3.5 ANAKINRA

O Anakinra é um medicamento que atua inibindo a atividade da IL-1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ) por meio da sua ligação aos receptores IL-1R, impedindo que a citocina ative a via (KYRIAZOPOULOU *et al.*, 2021).

A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória responsável por mediar diversas respostas celulares. O precursor da IL-1 $\alpha$  atua como uma molécula de padrão molecular associado ao perigo (DAMP), sendo liberado quando há morte celular programada por meio de uma resposta inflamatória (piroptose). Tal resposta é comumente associada a infecções, ocorrendo a produção de DAMPs e IL-1 $\alpha$  nas células epiteliais pulmonares, que estimulam a síntese de IL-1 $\beta$  pelos macrófagos alveolares. Tanto a IL-1 $\alpha$  quanto a IL-1 $\beta$  possuem efeitos pró-inflamatórios importantes (CAVALLI *et al.*, 2021).

Como já mencionado, a fisiopatologia da SRAG está relacionada a uma resposta inflamatória exagerada (tempestade de citocinas), na qual a IL-1 está fortemente associada. Desta forma, ao impedir a ligação da citocina em seu receptor, o fármaco diminui a resposta inflamatória exagerada, visto que as citocinas terão sua atividade biológica bloqueada (NIGROVIC, 2021).

O Anakinra mostrou-se benéfico na redução da mortalidade em pacientes internados com pneumonia devido a COVID-19, principalmente aqueles com hiperinflamação e concentrações de proteína C reativa (PCR) superiores a 100 mg/L (KYRIAZOPOULOU *et al.*, 2021). Tal fato pode ser influenciado pelo tempo de início do tratamento, sendo indicado o mais precoce possível, e gravidade da doença, embora estudos recentes mostraram benefícios mesmo naqueles em uso de ventilação mecânica invasiva. Além disso, há uma redução da trombose inflamatória e complicações tromboembólicas na COVID-19, pela relação bidirecional da inflamação e coagulação pela IL-1 (CAVALLI *et al.*, 2021).

Os principais efeitos adversos descritos com o uso do medicamento são aumento das aminotransferases hepáticas, anormalidades eletrolíticas (hipernatremia e hipercalemia), constipação, náusea/vômito, ansiedade, erupção cutânea, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia. Sua prescrição é contraindicada em pacientes que apresentem distúrbios hepáticos, neutropenia ou hipersensibilidade a algum dos componentes do medicamento (NIGROVIC, 2021; KYRIAZOPOULOU *et al.*, 2021). Os dados compilados dos artigos analisados para tais conclusões são exibidos no Quadro 5.

Quadro 5 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de Anakinra no tratamento da SRAG.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Kyriazopoulou <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática e metanálise	Demonstra benefícios na redução da mortalidade, independente da presença de comorbidades. Destaca maior eficácia em pacientes com PCR > 100 mg/L
Cavalli <i>et al.</i> (2021)	Revisão de literatura	Destaca que, independente de comprovar a eficácia na mortalidade e/ou necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, sua atividade anticoagulante diminuiria as complicações tromboembólicas, trazendo benefícios de sobrevivência.
Pasin <i>et al.</i> (2021)	Metanálise	Conclui-se que a administração de Anakinra em pacientes com COVID-19 é segura e trouxe benefícios na redução da mortalidade e na necessidade de ventilação mecânica (IC 95% 0,250,74, $p = 0,002$ ).
Kim, Gandhi. (2022)	Revisão de literatura	Demonstra benefícios em caso de COVID-19 grave, porém não apresenta benefícios em casos não graves.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

### 3.6 INIBIDORES JAK (JANUS KINASE) - BARICITINIBE

O Baricitinibe (Olumiant®) é um imunomodulador oral originalmente aprovado para tratamento de artrite reumatoide, mas que, ultimamente, tem sido objeto de estudo no tratamento de pacientes com COVID-19 (SELVARAJ, 2022).

Como já comentado anteriormente, a tempestade de citocinas causada pela COVID-19 cursa com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, sendo indicadores de mau prognóstico (STEBBING *et al.*, 2021; BRONTE *et al.*, 2020). A produção dessas citocinas é mediada, predominantemente, pela via JAK/STAT, a qual consiste em uma cascata de sinalização composta por um receptor de superfície para citocinas, duas Janus quinases (JAKs) e duas proteínas de transdutor de sinal e atividade de transcrição (STAT). A cascata é ativada quando citocinas se ligam ao receptor, fosforilando as JAKs que, por sua vez, atraem, fosforilam e dimerizam as STATs, as quais se translocam ao núcleo para induzir transcrição gênica e síntese

de mediadores da inflamação. Isso resulta no recrutamento de pneumócitos, células endoteliais, macrófagos, monócitos, linfócitos, células *natural killer* e células dendríticas, progredindo para a tempestade de citocinas, com possível evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo e morte (SATARKER *et al.*, 2020). O Baricitinibe é capaz de inibir seletivamente e reversivelmente as JAK 1 e JAK 2, tendo potencial de bloqueio das respostas imunes inflamatórias induzidas pelo SARS-CoV-2, com redução dos níveis de IL-6 de maneira dose-dependente (BRONTE *et al.*, 2020).

Além do seu mecanismo anti-inflamatório, o Baricitinibe também exerce ações antivirais, atribuídas à inibição das proteínas quinases associadas à dormência (NAKs), prevenção do aumento da expressão da enzima ECA-2 (receptor do SARS-Cov-2) mediado por IFN- $\gamma$ 1, reduzindo assim a endocitose viral, e comprometimento da proteína quinase 1 associada a proteína adaptadora 2 (AP-2) (SELVARAJ, 2022; STEBBING *et al.*, 2021; BRONTE *et al.*, 2020). Também desempenha um papel vital no bloqueio de proteínas da célula hospedeira responsável pela produção viral (SATARKER *et al.*, 2020).

É aprovado para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados com necessidade de O<sub>2</sub> complementar, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Ainda se encontra sob status de autorização de uso de emergência para pacientes hospitalizados na faixa etária entre 2 e 17 anos que precisam de ajuda respiratória. O tratamento não é recomendado para pacientes com tuberculose ativa, doença renal em estágio terminal ou lesão renal aguda ou em diálise (RUBIN, 2022). A dose preconizada é de 4 mg via oral por até 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro (FDA, 2022).

Possui como possíveis efeitos adversos comuns a cefaléia, infecção do trato respiratório superior e nasofaringite. Seu uso prolongado pode aumentar os riscos de eventos tromboembólicos e infecções graves, principalmente em indivíduos em uso concomitante de imunossupressores. Outros efeitos adversos incluem infecções fúngicas (candidíase), pneumocistose, infecções bacterianas, virais, pneumonia, herpes zoster, infecção do trato urinário, histoplasmose aguda e criptococose (SATARKER *et al.*, 2020). Desta forma, é exigido que esse medicamento contenha um aviso de caixa preta escrito em sua embalagem (RUBIN, 2022). Os dados dos artigos analisados para este fármaco estão descritos no Quadro 6.

Quadro 6 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de Inibidores da JAK no tratamento da SRAG.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Kalil <i>et al.</i> (2021)	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Conclui-se que o tratamento combinado de Baricitinibe mais Remdesivir foi superior ao uso isolado de Remdesivir na redução do tempo de recuperação e aceleração da melhora do estado clínico em pacientes com COVID-19, principalmente entre aqueles recebendo O <sub>2</sub> de alto fluxo ou ventilação não invasiva.
Bronte <i>et al.</i> (2020)	Estudo observacional e longitudinal	Os indivíduos que receberam o tratamento com Baricitinibe tiveram uma redução acentuada nos níveis séricos de IL-6, IL-1beta e TNF-alfa, uma recuperação das frequências de células T e B circulantes, aumento da produção de anticorpos contra a proteína <i>spike</i> do SARS-CoV-2 e inibição significativa de p-STAT3 em linfócitos T. Além disso, tiveram redução da necessidade de oxigenioterapia e aumento progressivo da relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .
Selvaraj <i>et al.</i> (2022)	Metanálise de ensaios clínicos randomizados.	Analisou 4 estudos (com 10.815 pacientes), mostrando que houve uma redução estatisticamente significativa na mortalidade em 28 dias, porém não na progressão para doença grave com necessidade de ventilação com pressão positiva, ventilação mecânica invasiva (VMI) ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO).

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa de medidas farmacológicas para o tratamento da SRAG causada pela COVID-19 representa um tema de extrema relevância, em decorrência do grande problema de saúde pública que atingiu a população mundial.

A Dexametasona e outros glicocorticoides são recomendados para pacientes com COVID na forma grave, com necessidade de suporte ventilatório, porém não se mostraram benéficos em quadros leves da doença. Podem causar efeitos adversos, como imunossupressão, aumento do risco de infecções, hiperglicemia e hipocalcemia.

O Remdesivir demonstrou benefícios na redução do tempo de internação dos pacientes, porém não foram identificadas reduções significativas na mortalidade. Ademais, seu uso está contraindicado para pacientes que apresentem Insuficiência Renal.

Os anticorpos monoclonais demonstraram benefício quando usados em sua variante infectante específica e em imunocomprometidos. Ademais, o alto custo e dificuldade de produção dificultam seu uso em larga escala.

O Tocilizumabe pode ser utilizado em pacientes em uso de dexametasona, que necessitem de suporte respiratório intensivo e contendo marcadores inflamatórios elevados. É

geralmente reservado para indivíduos hospitalizados por menos que 96 horas ou internados em UTI por um período entre 24 e 48 horas.

O uso de Anakinra, quando feito de forma precoce, mostrou-se benéfico na redução da mortalidade em pacientes com PCR > 100 mg/L e na redução das complicações relacionadas ao tromboembolismo.

O Baricitinibe é um inibidor da JAK aprovado para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados com necessidade de suporte ventilatório ou ECMO. Não é recomendado para pacientes com tuberculose ativa, doença renal em estágio terminal ou lesão renal aguda ou em diálise.

Em síntese, baseado na seleção bibliográfica desta revisão, nenhum dos medicamentos avaliados obteve resultados irrefutáveis sobre seu uso no tratamento da COVID-19, sendo imprescindível considerar os possíveis riscos e benefícios da utilização de cada um deles.

**REFERÊNCIAS**

ACTIV-3/TICO LY-COV555 STUDY GROUP; LUNDGREN, J. D.; GRUND, B.; BARKAUSKAS, C. E.; HOLLAND, T. L.; GOTTLIEB, R. L.; SANDKOVSKY, U.; BROWN, S. M.; KNOWLTON, K. U.; SELF, W. H.; FILES, D. C.; JAIN, M. K.; BENFIELD, T.; BOWDISH, M. E.; LESHNOWER, B. G.; BAKER, J. V.; JENSEN, J. U.; GARDNER, E. M.; GINDE, A. A.; HARRIS, E. S.; JOHANSEN, I. S.; MARKOWITZ, N.; MATTHAY, M. A.; ØSTERGAARD, L.; CHANG, C. C.; DAVEY, V. J.; GOODMAN, A.; HIGGS, E. S.; MURRAY, D. D.; MURRAY, T. A.; PAREDES, R.; PARMAR, M. K. B.; PHILLIPS, A. N.; REILLY, C.; SHARMA, S.; DEWAR, R. L.; TEITELBAUM, M.; WENTWORTH, D.; CAO, H.; KLEKOTKA, P.; BABIKER, A. G.; GELIJNS, A. C.; KAN, V. L.; POLIZZOTTO, M. N.; THOMPSON, B. T.; LANE, H. C.; NEATON, J. D. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 10, p. 905-914, 2021.

ANTINORI, S.; COSSU, M. V.; RIDOLFO, A. L.; RECH, R.; BONAZZETTI, C.; PAGANI, G.; GUBERTINI, G.; COEN, M.; MAGNI, C.; CASTELLI, A.; BORGHI, B.; COLOMBO, R.; GIORGI, R.; ANGELI, E.; MILETO, D.; MILAZZO, L.; VIMERCATI, S.; PELLICCIOTTA, M.; CORBELLINO, M.; TORRE, A.; RUSCONI, S.; ORENI, L.; GISMONDO, M. R.; GIACOMELLI, A.; MERONI, L.; RIZZARDINI, G.; GALLI, M. Compassionate remdesivir treatment of severe COVID-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. **Pharmacological Research**, v. 158, p. 1-6, 2020.

BEIGEL, J. H. TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E.; MEHTA, A. K.; ZINGMAN, B. S.; KALIL, A. C.; HOHMANN, E.; CHU, H. Y.; LUETKEMEYER, A.; KLINE, S.; LOPEZ DE CASTILLA, D.; FINBERG, R. W.; DIERBERG, K.; TAPSON, V.; HSIEH, L.; PATTERSON, T. F.; PAREDES, R.; SWEENEY, D. A.; SHORT, W. R.; TOULOUMI, G.; LYE, D. C.; OHMAGARI, N.; OH, M. D.; RUIZ-PALACIOS, G. M.; BENFIELD, T.; FÄTKENHEUER, G.; KORTEPETER, M. G.; ATMAR, R. L.; CREECH, C. B.; LUNDGREN, J.; BABIKER, A. G.; PETT, S.; NEATON, J. D.; BURGESS, T. H.; BONNETT, T.; GREEN, M.; MAKOWSKI, M.; OSINUSI, A.; NAYAK, S.; LANE, H. C.; ACTT-1 STUDY GROUP MEMBERS. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813-1826, 2020.

BHIMRAJ, A.; MORGAN, R. L.; SHUMAKER, A. H.; LAVERGNE, V.; BADEN, L.; CHENG, V. C.; EDWARDS, K. M.; GANDHI, R.; MULLER, W. J.; O'HORO, J. C.; SHOHAM, S.; MURAD, M. H.; MUSTAFA, R. A.; SULTAN, S.; FALCK-YTTER, Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

CAVALLI, G.; COLAFRANCESCO, S.; EMMI, G.; IMAZIO, M.; LOPALCO, G.; MAGGIO, M. C.; SOTA, J.; DINARELLO, C. A. Interleukin 1 $\alpha$ : a comprehensive review on the role of IL-1 $\alpha$  in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 20, n. 3, p. 1-15, 2021.

BRONTE, V.; UGEL, S.; TINAZZI, E.; VELLA, A.; DE SANCTIS, F.; CANÈ, S.; BATANI, V.; TROVATO, R.; FIORE, A.; PETROVA, V.; HOFER, F.; BAROUNI, R. M.; MUSIU, C.; CALIGOLA, S.; PINTON, L.; TORRONI, L.; POLATI, E.; DONADELLO, K.; FRISO, S.; PIZZOLO, F.; IEZZI, M.; FACCIOTTI, F.; PELICCI, P. G.; RIGHETTI, D.; BAZZONI, P.;

RAMPUDDA, M.; COMEL, A.; MOSANER, W.; LUNARDI, C.; OLIVIERI, O. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 12, p. 6409-6416, 2020.

COHEN, P.; GEBO, K. **COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting**. 2022.

CONASS. **COVID-19: Guia Orientador para o enfrentamento da pandemia na Rede de Atenção à Saúde**. Brasília. 2021.

CONTI, P.; PREGLIASCO, F. E.; CALVISI, V.; CARAFFA, A. L.; GALLENCA, C. E.; KRITAS, S. K.; RONCONI, G. Monoclonal antibody therapy in COVID-19. **Journal of Biological Regulators and Homeostic Agents**, v. 35, n. 2, p. 423-427, 2021.

CORTI, D.; PURCELL, L. A.; SNELL, G.; VEESLER, D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. **Cell**, v. 184, n. 12, p. 3086-3108, 2021.

COVID STEROID 2 TRIAL GROUP; MUNCH, M. W.; MYATRA, S. N.; VIJAYARAGHAVAN, B. K. T.; SASEEDHARAN, S.; BENFIELD, T.; WAHLIN, R. R.; RASMUSSEN, B. S.; ANDREASEN, A. S.; POULSEN, L. M.; CIOCCARI, L.; KHAN, M. S.; KAPADIA, F.; DIVATIA, J. V.; BRØCHNER, A. C.; BESTLE, M. H.; HELLEBERG, M.; MICHELSEN, J.; PADMANABAN, A.; BOSE, N.; MØLLER, A.; BORAWAKE, K.; KRISTIANSEN, K. T.; SHUKLA, U.; CHEW, M. S.; DIXIT, S.; ULRIK, C. S.; AMIN, P. R.; CHAWLA, R.; WAMBERG, C. A.; SHAH, M. S.; DARFELT, I. S.; JØRGENSEN, V. L.; SMITT, M.; GRANHOLM, A.; KJÆR, M. N.; MØLLER, M. H.; MEYHOFF, T. S.; VESTERLUND, G. K.; HAMMOND, N. E.; MICALLEF, S.; BASSI, A.; JOHN, O.; JHA, A.; CRONHJORT, M.; JAKOB, S. M.; GLUUD, C.; LANGE, T.; KADAM, V.; MARCUSSEN, K. V.; HOLLENBERG, J.; HEDMAN, A.; NIELSEN, H.; SCHJØRRING, O. L.; JENSEN, M. Q.; LEISTNER, J. W.; JONASSEN, T. B.; KRISTENSEN, C. M.; CLAPP, E. C.; HJORTSØ, C. J. S.; JENSEN, T. S.; HALSTAD, L. S.; BAK, E. R. B.; ZAABALAWI, R.; METCALF-CLAUSEN, M.; ABDI, S.; HATLEY, E. V.; AKSNES, T. S.; GLEIPNER-ANDERSEN, E.; ALARCÓN, A. F.; YAMIN, G.; HEYMOWSKI, A.; BERGGREN, A.; LA COUR, K.; WEIHE, S.; PIND, A. H.; ENGSTRØM, J.; JHA, V.; VENKATESH, B.; PERNER A. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 326, n. 18, p. 1807–1817, 2021.

DROŹDŹAL, S.; ROSIK, J.; LECHOWICZ, K.; MACHAJ, F.; SZOSTAK, B.; PRZYBYCIŃSKI, J.; LORZADEH, S.; KOTFIS, K.; GHAVAMI, S.; ŁOS, M. J. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. **Drug Resistance Updates**, v. 59, p 1-7, 2021.

FDA. **Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization (EUA) of baricitinib**. 2022.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. Remdesivir in COVID-19. **British Medical Journal**, v. 16, n. 11, p. 1954-1955, 2020.

JAHANSHAHLU, L.; REZAEI, N. Monoclonal Antibody as a Potential Anti-COVID-19, Biomedicine and amp; **Pharmacotherapy**, p. 1-4, 2020.

JORGENSEN, S. C. J.; KEBRIAIEI, R.; DRESSER, L. D. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. **Pharmacotherapy**, v. 40, n. 7, p. 659-671, 2020.

JÚNIOR, S. de A.; KAIRALA, R. C. O. M.; PEREIRA, A. G.; COSTA, G. B. da; CRUZ, R. C. R.; JUNIOR, J. R. de S.; BRITO, V. J. da S. C.; SERRA, A. B.; MANIGLIA, F. P.; FURTADO, R. A. COVID-19 e a infecção por SARS-CoV-2 em um panorama geral/ COVID-19 and infection by SARS-CoV-2 in an overview. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 3508–3522, 2020.

KALIL, A. C.; PATTERSON, T. F.; MEHTA, A. K.; TOMASHEK, K. M.; WOLFE, C. R.; GHAZARYAN, V.; MARCONI, V. C.; RUIZ-PALACIOS, G. M.; HSIEH, L.; KLINE, S.; TAPSON, V.; IOVINE, N. M.; JAIN, M. K.; SWEENEY, D. A.; EL SAHLY, H. M.; BRANCHE, A. R.; REGALADO, P. J.; LYE, D. C.; SANDKOVSKY, U.; LUETKEMEYER, A. F.; COHEN, S. H.; FINBERG, R. W.; JACKSON, P. E. H.; TAIWO, B.; PAULES, C. I.; ARGUINCHONA, H.; ERDMANN, N.; AHUJA, N.; FRANK, M.; OH, M. D.; KIM, E. S.; TAN, S. Y.; MULARSKI, R. A.; NIELSEN, H.; PONCE, P. O.; TAYLOR, B. S.; LARSON, L.; ROUPHAEL, N. G.; SAKLAWI, Y.; CANTOS, V. D.; KO, E. R.; ENGEMANN, J. J.; AMIN, A. N.; WATANABE, M.; BILLINGS, J.; ELIE, M. C.; DAVEY, R. T.; BURGESS, T. H.; FERREIRA, J.; GREEN, M.; MAKOWSKI, M.; CARDOSO, A.; DE BONO, S.; BONNETT, T.; PROSCHAN, M.; DEYE, G. A.; DEMPSEY, W.; NAYAK, S. U.; DODD, L. E.; BEIGEL, J. H.; ACTT-2 STUDY GROUP MEMBERS. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 9, p. 795-807, 2021.

KIM, A. Y.; GANDHI, R. T. COVID-19: **Management in hospitalized adults**. 2022.

KHAN, M.; ADIL, S. F.; ALKHATHLAN, H. Z.; TAHIR, M. N.; SAIF, S.; KHAN, M.; KHAN, S. T. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. **Molecules**, v. 26, n.1, p. 39, 2021.

KYRIAZOPOULOU, E. HUET, T.; CAVALLI, G.; GORI, A.; KYPRIANOU, M.; PICKKERS, P.; EUGEN-OLSEN, J.; CLERICI, M.; VEAS, F.; CHATELLIER, G.; KAPLANSKI, G.; NETEA, M. G.; PONTALI, E.; GATTORNO, M.; CAUCHOIS, R.; KOOISTRA, E.; KOX, M.; BANDERA, A.; BEAUSSIER, H.; MANGIONI, D.; DAGNA, L.; VAN DER MEER, J. W. M.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J.; HAYEM, G; INTERNATIONAL COLLABORATIVE GROUP FOR ANAKINRA IN COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. **The Lancet Rheumatology**, v. 3, n. 10. p. 690-697, 2021.

LAM, S.; LOMBARDI, A.; OUANOUNOU, A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. **European Journal of Pharmacology**, v. 886, p. 1-8, 2020.

MANIS, J. P. **Overview of therapeutic monoclonal antibodies**. 2022.

NIGROVIC, P. A. **Interleukin 1 inhibitors: Biology, principles of use, and adverse events**. 2021.

PASCOAL, D. B.; CARVALHO, A. C. S.; MATA, L. E. L. F. S.; LOPES, T. P.; LOPES, L. P.; CRUZ, C. M. da. Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao

COVID19 / Acute Respiratory Syndrome: an exacerbated immune response to COVID19. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 2978–2994, 2020.

PASIN, L. CAVALLI, G.; NAVALESI, P.; SELLA, N.; LANDONI, G.; YAVOROVSKIY, A. G.; LIKHVANTSEV, V. V.; ZANGRILLO, A.; DAGNA, L.; MONTI G. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. **European Journal of Internal Medicine**, v. 86, p. 34-40, 2021.

QUATRINI, L.; UGOLINI, S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 18, n. 2. p. 269-278, 2021.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10285, p. 1637-1645, 2021.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP; HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J.R.; MAFHAM, M.; BELL, J. L.; LINSELL, L.; STAPLIN, N.; BRIGHTLING, C.; USTIANOWSKI, A.; ELMAHI, E; PRUDON, B.; GREEN, C.; FELTON, T.; CHADWICK, D.; REGE, K.; FEGAN, C.; CHAPPELL, L. C.; FAUST, S. N.; JAKI, T.; JEFFERY, K.; MONTGOMERY, A.; ROWAN, K.; JUSZCZAK, E.; BAILLIE, J. K.; HAYNES, R.; LANDRAY, M. J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p 693-704, 2021.

REMAP-CAP INVESTIGATORS; GORDON, A. C.; MOUNCEY, P. R.; AL-BEIDH, F.; ROWAN, K. M.; NICHOL, A. D.; ARABI, Y. M.; ANNANE, D.; BEANE, A.; VAN BENTUM-PUIJK, W.; BERRY, L. R.; BHIMANI, Z.; BONTEN, M. J. M.; BRADBURY, C. A.; BRUNKHORST, F. M.; BUZGAU, A.; CHENG, A. C.; DETRY, M. A.; DUFFY, E. J.; ESTCOURT, L. J.; FITZGERALD, M.; GOOSSENS, H.; HANIFFA, R.; HIGGINS, A. M.; HILLS, T. E.; HORVAT, C. M.; LAMONTAGNE, F.; LAWLER, P. R.; LEAVIS, H. L.; LINSTRUM, K. M.; LITTON, E.; LORENZI, E.; MARSHALL, J. C.; MAYR, F. B.; MCAULEY, D. F.; MCGLOTHLIN, A.; MCGUINNESS, S. P.; MCVERRY, B. J.; MONTGOMERY, S. K.; MORPETH, S. C.; MURTHY, S.; ORR, K.; PARKE, R. L.; PARKER, J. C.; PATANWALA, A. E.; PETTILÄ, V.; RADEMAKER, E.; SANTOS, M. S.; SAUNDERS, C. T.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; SLIGL, W. I.; TURGEON, A. F.; TURNER, A. M.; VAN DE VEERDONK, F. L.; ZARYCHANSKI, R.; GREEN, C.; LEWIS, R. J.; ANGUS, D. C.; MCARTHUR, C. J.; BERRY, S.; WEBB, S. A.; DERDE, L. P. G. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 16, p. 1491-1502, 2021.

RUBIN, R. Baricitinib Is First Approved COVID-19 Immunomodulatory Treatment. **Journal of the American Medical Association**, v. 327, n. 23. p. 2281, 2022.

SAMUDRALA, P. K.; KUMAR, P.; CHOUDHARY, K.; THAKUR, N.; WADEKAR, G. S.; DAYARAMANI, R.; AGRAWAL, M.; ALEXANDER, A. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European Journal of Pharmacology**, v. 883, p. 1-12, 2020.

SATARKER, S.; TOM, A. A.; SHAJI, R. A.; ALOSIOUS, A.; LUVIS, M.; NAMPOOTHIRI, M. JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. **Postgraduate Medicine**, v. 133, n. 5, p. 489-507, 2021.

SELVARAJ, V.; FINN, A.; LAL, A.; KHAN, M. S.; DAPAAH-AFRIYIE, K.; CARINO GP. Baricitinib in hospitalised patients with COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials. **EClinicalMedicine**, v. 49, p. 1-9, 2022.

SHAIKH, Q; SARFARAZ, S.; RAHIM, A.; HUSSAIN, M.; SHAH, R.; SOOMRO S. Effect of Remdesivir on mortality and length of stay in hospitalized COVID-19 patients: A single center study. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 38, n. 2, p. 405–410, 2022.

STEBBING, J. SÁNCHEZ, N. G.; FALCONE, M.; YOUHANNA, S.; RICHARDSON, P.; OTTAVIANI, S.; SHEN, J. X.; SOMMERAUER, C.; TISEO, G.; GHIADONI, L.; VIRDIS, A.; MONZANI, F.; RIZOS, L. R.; FORFORI, F.; AVENDAÑO, C. A.; DE MARCO, S.; CARROZZI, L.; LENA, F.; SÁNCHEZ-JURADO, P. M.; LACERENZA, L. G.; CESIRA, N.; CALDEVILLA, B. D.; PERRELLA, A.; NICCOLI, L.; MÉNDEZ, L. S.; MATARRESE, D.; GOLETTI, D.; TAN, Y. J.; MONTEIL, V.; DRANITSARIS, G.; CANTINI, F.; FARCOMENI, A.; DUTTA, S.; BURLEY, S. K.; ZHANG, H.; PISTELLO, M.; LI, W.; ROMERO, M. M.; ANDRÉS, P. F.; SIMÓN-TALERO, R. S.; GARCÍA-MOLINA, R.; KUTTER, C.; FELCE, J. H.; NIZAMI, Z. F.; MIKLOSI, A. G.; PENNINGER, J. M.; MENICHETTI, F.; MIRAZIMI, A.; ABIZANDA, P.; LAUSCHKE, V. M. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. **Science Advances**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2021.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e COVID-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. 1678-4774, 2020.

WANG, D.; FU, B.; PENG, Z.; YANG, D.; HAN, M.; LI, M.; YANG, Y.; YANG, T.; SUN, L.; LI, W.; SHI, W.; YAO, X.; MA, Y.; XU, F.; WANG, X.; CHEN, J.; XIA, D.; SUN, Y.; DONG, L.; WANG, J.; ZHU, X.; ZHANG, M.; ZHOU, Y.; PAN, A.; HU, X.; MEI, X.; WEI, H.; XU, X. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. **Frontiers in Medicine**, v. 15, n. 3, p. 486-494, 2021.

WEINREICH, D. M.; SIVAPALASINGAM, S.; NORTON, T.; ALI, S.; GAO, H.; BHOORE, R.; MUSSER, B. J.; SOO, Y.; ROFAIL, D.; IM, J.; PERRY, C.; PAN, C.; HOSAIN, R.; MAHMOOD, A.; DAVIS, J. D.; TURNER, K. C.; HOOPER, A. T.; HAMILTON, J. D.; BAUM, A.; KYRATSOS, C. A.; KIM, Y.; COOK, A.; KAMPMAN, W.; KOHLI, A.; SACHDEVA, Y.; GRABER, X.; KOWAL, B.; DICIOCCIO, T.; STAHL, N.; LIPSICH, L.; BRAUNSTEIN, N.; HERMAN, G.; YANCOPOULOS, G. D. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 3, p. 238-251, 2021.

YAVUZ, S.; ÇELIKYURT, F. I. K. An update of anti-viral treatment of COVID-19. **Turkish Journal of Medical Science**, v. 51, n. SI-1, p. 3372-3390, 2021.

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.

ZHANG, S.; LI, L.; SHEN, A.; CHEN, Y.; QI, Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. **Clinical Drug Investigation**, v. 40, n. 6, p. 511-518, 2020.