

UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO SARS-
CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

ANA CAROLINA NAHHAS SCANDELARI
MARIA FERNANDA AMORIM

MARINGÁ – PR

2022

ANA CAROLINA NAHHAS SCANDELARI
MARIA FERNANDA AMORIM

**TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO SARS-
CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Médico(a), sob a orientação da Profa. Dra. Mariana Maciel de Oliveira.

MARINGÁ – PR

2022

ANA CAROLINA NAHHAS SCANDELARI
MARIA FERNANDA AMORIM

**TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO SARS-
CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Médico(a), sob a orientação da Profa. Dra. Mariana Maciel de Oliveira.

Aprovado em: 28 de outubro de 2022

BANCA EXAMINADORA



Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE CAUSADA PELO SARS-CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Ana Carolina Nahhas Scandelari

Maria Fernanda Amorim

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, Cloroquina/Hidroxicloroquina, Remdesivir, Tocilizumabe, Anakinra, Inibidores da JAK (Baricitinibe) e Anticorpos Monoclonais. 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.

TREATMENT OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CAUSED BY SARS-CoV-2: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

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 world, causing a pandemic, with a high number of cases and has caused more than 6 million deaths since December of 2019 until September of 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, Chloroquine/Hydroxychloroquine, Remdesivir, Tocilizumab, Anakinra, JAK Inhibitors (Baricitinib) and Monoclonal Antibodies. 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.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	06
2. METODOLOGIA	08
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	09
3.1 DEXAMETASONA E OUTROS GLICOCORTICOIDES.....	10
3.2 CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA	14
3.3 REMDESIVIR	18
3.4 TOCILIZUMABE	21
3.5 ANAKINRA	24
3.6 INIBIDORES DA JAK (BARICITINIBE).....	26
3.7 ANTICORPOS MONOCLONAIS	30
4. CONCLUSÃO	32
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

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). Tal denominação ocorre pelo fato de os coronavírus já existirem há décadas, causadores, em sua maioria, de resfriados comuns ou doenças erradicadas (MALIK, 2020).

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. Além disso, pouco se sabia sobre o comportamento deste vírus, a forma como deveria ser realizada a prevenção, bem como o tratamento adequado (KHAN *et al.*, 2021).

Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados de RNA fita simples positiva, com cerca de 24 espécies pertencentes à família Coronaviridae. Dentro desta família, os vírus são divididos, de acordo com suas características, em α , β , λ , e δ , entretanto, somente α (HCoV-229E e NL63) e β (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. Além disso, alguns CoVs podem codificar proteínas adicionais, com funções compensatórias (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. Para que esta ligação ocorra, a proteína S precisa ser clivada por uma serina protease chamada TMPRSS2, levando à fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula hospedeira, possibilitando a entrada do vírus na célula. 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).

Estudos apontam que diferenças estruturais nas proteínas residuais, após a clivagem da proteína S, seriam as responsáveis pela grande afinidade do SARS-CoV-2 pelos receptores, pois, estruturalmente, é muito semelhante ao SARS-CoV e MERS-CoV. Além disso, o SARS-CoV-2 adiciona O-glicanos neste local de clivagem, o que facilita uma clivagem eficaz da proteína S pela furina e outras proteases, que desempenham um importante papel na virulência. Apesar de estes mecanismos não serem completamente elucidados até o presente momento, estas são as teorias base para o tratamento frente a proporção mundial que tal vírus adquiriu (SAMUDRALA *et al.*, 2020).

Em novembro de 2020, cerca de 48 milhões de casos e mais de 1 milhão de mortes haviam sido registrados ao redor do mundo, números que não pararam de crescer. A COVID-19 é transmitida por pacientes sintomáticos, assintomáticos e no período de incubação da doença, por meio de gotículas, como quando alguém infectado tosse ou espirra, podendo o SARS-CoV-2 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. Além das mortes causadas pela doença, a pandemia da COVID-19 trouxe diversas consequências para o mundo, como sequelas da síndrome pós-Covid, perda de familiares e amigos, problemas relacionados a saúde mental dos indivíduos, desemprego, problemas econômicos e falta de insumos na área da saúde (KHAN *et al.*, 2021).

De acordo com CONASS (2021), a infecção pelo SARS-CoV-2 pode variar desde assintomática (teste laboratorial positivo na ausência de sintomas) até quadros leves, moderados, graves e críticos, sendo importante perceber sinais e sintomas que indicam piora do quadro clínico e que requeiram hospitalização do paciente. 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, como por exemplo, tosse persistente diária, ou então mais severos por piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou pela 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 ou sensação de pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou 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).

A SRAG é uma condição grave, capaz de causar sérias complicações. Por esse motivo, quando há presença de choque (hipertensão sem resposta a fluidos), insuficiência respiratória, necessidade de $O_2 > 5$ L/min para sustentar $SatO_2 > 92\%$, $FR > 28$ irpm ou retenção de CO_2 ($PaCO_2 > 50$ mmHg e/ou $pH < 7,25$), o paciente deve ser internado em leito de terapia intensiva, devendo ser oferecido: suporte intensivo em leito de isolamento privativo ou coorte; manejo de verificação mecânica; hidratação venosa (se hipotensão); exames complementares; vasopressor quando o choque persistir ($PAS < 90$ mmHg $PAM < 65$ mmHg) durante ou após a ressuscitação volêmica; além de antibiótico se houver indícios de infecção bacteriana. Caso haja sinais de insuficiência respiratória é necessário oferecer ao paciente suporte ventilatório. Pacientes sem sinais de insuficiência respiratória devem ser monitorizados, sendo observado sinais de deterioração clínica. Havendo melhora, pode-se avaliar alta da UTI (BRASIL, 2020). Agentes imunomoduladores, como glicocorticoides (Dexametasona, Hidrocortisona) e inibidores de citocinas como o Tocilizumabe (inibidor de IL-6) ou Anakinra (antagonista do receptor de IL-1) são eficazes em reduzir a inflamação sistêmica nessa fase, bem como imunoglobulina intravenosa. Via de regra, o prognóstico e a recuperação da doença neste estágio são ruins, destacando a importância do rápido conhecimento e implantação dessas terapias (SIDDIQI; MEHRA, 2020).

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 de acordo com os seguintes passos: 1) Seleção bibliográfica; 2) Coleta de dados; 3) Análise dos resultados; 4) Discussão; 5) Escrita do artigo.

A pesquisa de artigos científicos foi baseada nos seguintes critérios de inclusão: realizada nas bases de dados eletrônicas PUBMED, UPTODATE, SCIELO, MEDLINE, EMBASE e LILACS, empregando-se os escritores “*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 nos últimos dois anos, escritos em inglês e com foco no tratamento de adultos de modo geral, sem especificidade para condições de saúde concomitantes.

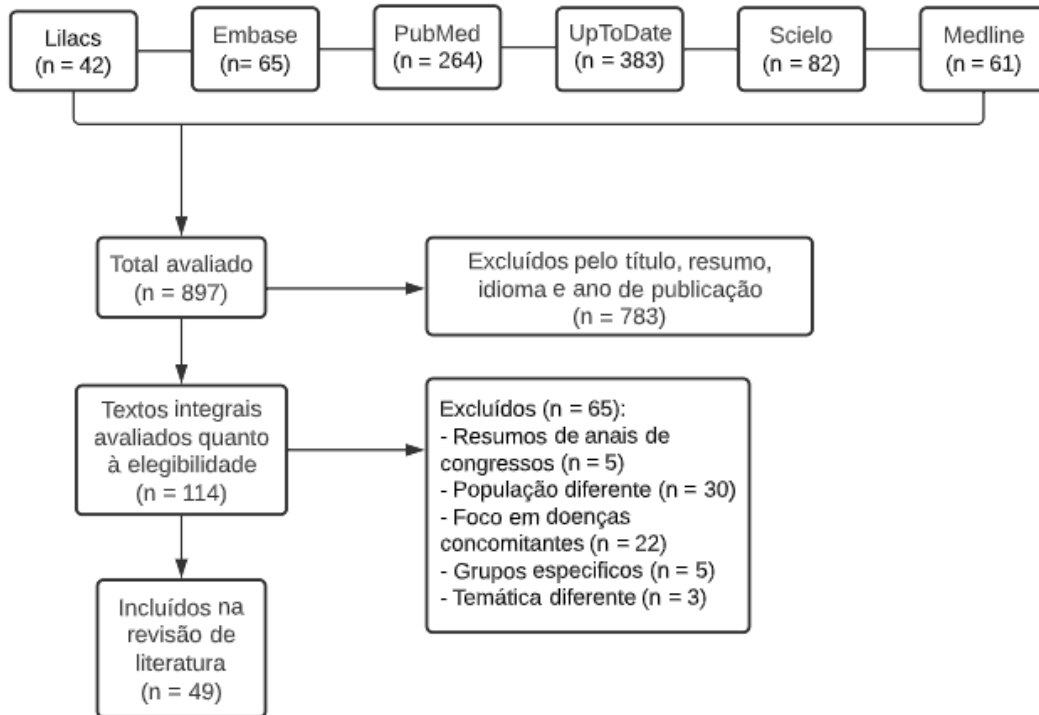
Durante a coleta de dados, as pesquisadoras realizaram uma leitura exploratória, de modo que fossem excluídos estudos em duplicata ou que não cumpriam os requisitos necessários para serem usados como fonte para o estudo, tais como: resumos de anais de congressos, artigos não disponíveis na íntegra, ano de publicação e que não fossem na língua inglesa. 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, 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; 32 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).

A necessidade de um tratamento eficaz para a COVID-19 tornou-se uma preocupação mundial desde a instalação da pandemia, em 2020. O pouco conhecimento sobre o SARS-CoV-2 acarretou no uso de diversos medicamentos, a despeito de testes adequados quanto a sua eficácia contra a doença. Com a evolução das pesquisas, tornou-se possível dispor de maior embasamento sobre seus benefícios, malefícios, efeitos adversos e resolutividade em casos de pacientes infectados pela COVID-19 de acordo com a gravidade do caso. A seguir, serão descritos os principais medicamentos usados para o tratamento da SRAG causada pela COVID-19.

3.1 DEXAMETASONA E OUTROS GLICOCORTICOIDES

A dexametasona é um glicocorticoide de longa ação, apresentando duas ações principais: anti-inflamatória e imunossupressora (DROŽDŽAL *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, como prostaglandinas e leucotrienos. Também inibe a fagocitose, a liberação de enzimas lisossômicas, a síntese ou liberação de alguns mediadores químicos da inflamação e o acúmulo

de células inflamatórias, como macrófagos e leucócitos, na zona de inflamação (DROŽDŽAL *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- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), GM-CSF (o que é) e as interleucinas IL-1, IL-2, IL-3 e IL-6 (DROŽDŽAL *et al.*, 2021).

Seu uso na COVID-19 se baseia no poder do SARS-CoV 2 de induzir uma tempestade de citocinas, definida como uma resposta imune hiper-reativa que ocorre em pacientes críticos, cursando com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (especialmente IL-6, IL-8, IL-1beta, G-CSF e espécies reativas de oxigênio- EROs) no sangue (QUATRINI; UGOLINI, 2021). Essas citocinas atraem muitas células inflamatórias, como neutrófilos e monócitos, resultando em infiltração excessiva das células inflamatórias 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. Dessa forma, suprimir essa resposta exagerada do sistema imune pode prevenir a deterioração de pacientes com COVID-19 (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 (Quadro 1).

O momento da administração e a dosagem de glicocorticoides são muito importantes para o desfecho dos pacientes graves. 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 (bacteriana, fúngica e por *Strongyloides sp.*). Hiperglicemia e hipocalemia 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
Horby <i>et al.</i> (2021)	Ensaio controlado e aberto	<p>Avaliou a mortalidade dentro de 28 dias em 6425 pacientes internados com COVID-19, sendo 4321 tratados convencionalmente e 2104 tratados com dexametasona por via oral ou intravenosa. Benefício foi observado apenas nos pacientes em uso de ventilação mecânica (mortalidade de 29,3% em pacientes que receberam dexametasona contra mortalidade de 41,4% nos que foram tratados convencionalmente, implicando uma redução na mortalidade 36%) e nos pacientes em oxigenoterapia (mortalidade de 23,3% com uso de dexametasona contra 26,2% com tratamento convencional, representando uma redução da mortalidade de 18%, além de uma redução de 21% de evolução para necessidade de ventilação mecânica).</p> <p>Pacientes com quadros leves sem necessidade de oxigenoterapia e/ou ventilação mecânica não foram beneficiados com o uso da dexametasona, já que a mortalidade do grupo em uso desse fármaco foi maior (17,6%) do que a do grupo recebendo tratamento padrão (14%), significando aumento da mortalidade em 19%.</p>

		<p>Dessa forma, conclui-se que a dexametasona é um medicamento recomendado apenas para pacientes com COVID na forma grave em oxigenoterapia e suporte ventilatório, não havendo benefícios e inclusive aumentando a mortalidade nos quadros leves.</p>
<p>Ye, Wang, Mao. (2020)</p>		<p>Constata que o uso adequado de glicocorticoides em pacientes com COVID grave tem capacidade de reduzir a taxa de mortalidade e encurtar o tempo de internação, além de diminuir o risco de infecções secundárias. No entanto, defende que a administração muito precoce desse medicamento inibe o início do mecanismo de defesa imunológica do corpo, aumentando assim a carga viral plasmática em pacientes não internados em UTI e conseqüentemente agravando a doença. Conclui-se que os glicocorticoides devem ser usados principalmente em pacientes críticos que sofrem da tempestade inflamatória de citocinas, em cujo uso previne a evolução para SRAG e falência de múltiplos órgãos.</p>
<p>Munch <i>et al.</i> (2021)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado multicêntrico</p>	<p>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 dor de 22 dias no grupo recebendo a maior dose, em</p>

		<p>comparação com 20,5 dias no grupo recebendo a menor dose. Além disso, a mortalidade em 28 dias foi de 27,1% no grupo recebendo 12 mg contra 32,3% no grupo recebendo 6 mg. Reações adversas graves (choque séptico e infecções fúngicas) ocorreram em 11,3% dos pacientes tratados com a dose mais alta e em 13,4% dos pacientes tratados com a dose mais baixa.</p>
--	--	---

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

3.2 CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

A Hidroxicloroquina foi desenvolvida na década de 40, a partir de alterações estruturais na molécula da Cloroquina, que a tornaram menos tóxica. Ela pertence à classe dos compostos 4-aminoquinolina, sendo indicada para o tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, como Lúpus Eritematoso Sistêmico e Malária (GAVRIATOPOULOU *et al.*, 2020).

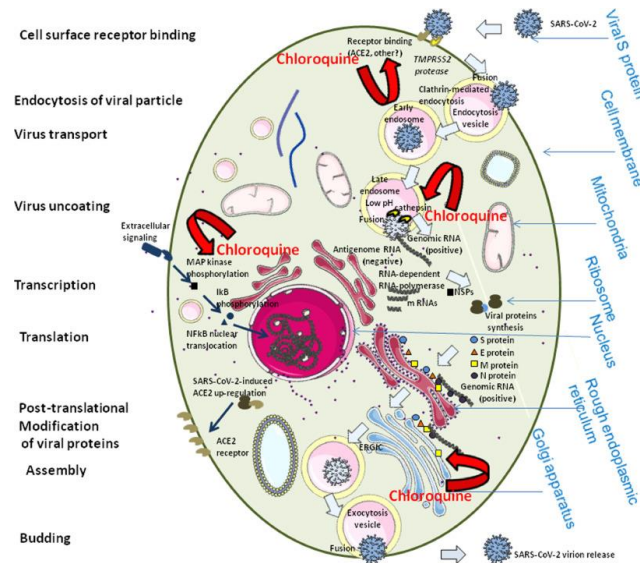
Estes fármacos possuem alguns mecanismos de ação já descritos. Sua ação antiviral vem sendo estudada nos vírus da Ebola, Influenza e Coronavírus, e dentre seus principais mecanismos antivirais destaca-se seu potencial de inibir o início do ciclo do vírus, interferindo na ligação de partículas virais ao seu receptor de superfície celular. Um exemplo disto é a inibição de substâncias envolvidas na biossíntese dos ácidos siálicos, encontrados na extremidade das cadeias de açúcares presentes nas proteínas transmembranares celulares, sendo componentes essenciais para o reconhecimento de ligantes. Além disso, a Cloroquina e a Hidroxicloroquina também evitam a entrada viral mediada por endossomos dependentes do pH de vírus envelopados, visto que eleva o pH interno de endossomos, o que compromete a atividade de enzimas chave para a liberação do material genético viral, e interfere nas modificações pós-traducionais das proteínas virais que envolvem proteases e glicosiltransferases, ocorrendo dentro do retículo endoplasmático ou das vesículas da rede trans-Golgi. Ainda, podem atuar no sistema imunológico através da sinalização celular e regulação de citocinas pró-inflamatórias (DEVAUX *et al.*, 2020).

Diversos estudos envolvendo a eficácia da Cloroquina e da Hidroxicloroquina no tratamento e/ou prevenção da COVID-19 estão sendo realizados desde a disseminação mundial da doença (GAVRIATOPOULOU *et al.*, 2020).

Os estudos sobre a ação da Cloroquina e da Hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 não trouxeram informações concretas sobre os mecanismos de ação do medicamento contra o SARS-CoV-2, entretanto, algumas hipóteses foram descritas (Figura 2). Estes medicamentos atuam na ligação do vírus à superfície celular, por: interferirem na glicosilação da enzima ECA2 localizada nos pneumócitos e, desta forma, não permitindo que mudanças conformacionais na glicoproteína S ocorram; e limitar a biossíntese dos ácidos siálicos, possibilitando a ligação dos vírus nas proteínas transmembranas. Além disso, têm efeito no desencapsulamento viral, modulando a acidificação dos endossomos, inibindo o transporte dos vírus e a fusão do envelope viral com a membrana fosfolipídica dos endossomos, e desta forma não permitindo a liberação do genoma viral no citoplasma celular. Outra hipótese descrita seria a inibição da replicação viral, visto que estes medicamentos reduzem a ativação da proteína quinase ativada por mitógeno celular (MAP), que responde a estímulos extracelulares e regula diversas atividades celulares. Por fim, podem interferir na montagem e brotamento por meio de alterações na maturação da proteína M, que está localizada na rede Trans-Golgi, impedindo o complexo de sintetizar as proteínas essenciais para a produção do capsídeo viral (DEVAUX *et al.*, 2020).

Apesar do sucesso de muitos estudos *in vitro* e da liberação destes medicamentos para uso emergencial em pacientes hospitalizados em 2020, não se recomenda a utilização da Cloroquina/Hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 (GAVRIATOPOULOU *et al.*, 2020). A FDA (Food and Drug Administration) revogou tal liberação devido à falta de benefícios claros de seu uso em humanos, além dos efeitos tóxicos e alterações do ritmo cardíaco (KIM; GANDHI, 2022). Estes efeitos adversos são muito preocupantes em pacientes que possuem problemas cardiovasculares prévios, visto que são pacientes de alto risco, cujo uso destas medicações levou ao aumento das mortes por problemas cardíacos (LAM; LOMBARDI; OUANOUNOU, 2020). Os artigos analisados para tal conclusão estão descritos no Quadro 2.

Figura 2 - Principais efeitos da cloroquina no ciclo de replicação do SARS-CoV-2.



Fonte: Devaux *et al.* (2020).

Quadro 2 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de Cloroquina/Hidroxiclороquina no tratamento da SRAG.

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Devaux <i>et al.</i> (2020)	Revisão de literatura	Aponta que o uso de cloroquina/hidroxiclороquina traria benefícios, visto que agiria inibindo a replicação <i>in vitro</i> , tendo efeito superior quando usado concomitantemente a azitromicina.
Drozdal <i>et al.</i> (2021)	Revisão de literatura	Define que apesar de ter o uso aprovado inicialmente, seus benefícios na mortalidade não puderam ser comprovados. Em contrapartida, foi comprovado que, a longo prazo, o uso deste medicamento (principalmente associado a Azitromicina) aumenta as chances de desenvolver

		arritmias e prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc)
Axfors <i>et al.</i> (2021)	Metanálise	A combinação das razões de possibilidades (odds ratio - OR) de mortalidade para hidroxicloroquina é de 1,11 e de 1,77 para cloroquina. Descreve que o tratamento com hidroxicloroquina está associado ao aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19 e não há benefícios com o uso da cloroquina.
Bartoszko <i>et al.</i> (2021)	Revisão sistemática e metanálise	Demonstra efeitos insignificantes ou sem efeitos na redução da mortalidade ou eficácia ao tratamento da COVID-19. Entretanto, a incidência de efeitos adversos aumentou.
Lam, Lombardi e Ouanounou (2020)	Revisão de literatura	Estudo conclui que o benefício é insignificante ou inexistente, porém, apresentam altos índices de efeitos adversos, principalmente o risco de morte por causa cardíaca. Além disso, foram descritos hepatite, pancreatite aguda e neuropatia.
Kim e Gandhi (2022)	Revisão de literatura	Autores destacam que não foi identificado nenhum estudo de metanálise que demonstra diminuição da mortalidade com o uso destes medicamentos para o tratamento da COVID-19.
Parasher (2020)	Revisão de literatura	Estudo aponta que a Cloroquina e a Hidroxicloroquina apresentam efeito imunomodulador, impedindo a resposta

		imune massiva da chuva de citocinas, além de sua atividade antiviral.
--	--	---

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

3.3 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 (DROŹDŹAL *et al.*, 2021), sendo considerado um antiviral de amplo espectro, que age contra os vírus da Ebola e SARS-CoV-2, por exemplo. 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; KEBRIA EI; 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 e, conseqüentemente, a formação de uma cadeia de RNA mais curta (JORGENSEN; KEBRIA EI; 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. Entretanto, este medicamento não aparece em todos os Guidelines, inclusive o da Organização Mundial da Saúde (OMS), visto que não foi demonstrada uma diminuição efetiva na mortalidade. 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 artigos analisados para este fármaco estão descritos no Quadro 3.

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

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Kim e Gandhi (2022)	Revisão de literatura.	Recomenda o uso de Remdesivir para pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, que não estejam em ventilação mecânica, pois podem ser capazes de reduzir o tempo de recuperação e risco de evolução para a necessidade de ventilação mecânica. a dose recomendada é de 200 mg IV no primeiro dia, seguido 100 mg diários nos próximos 5 dias. Contraindicações: TFG $< 30 \text{ mL/min}$ e ALT > 10 vezes o limite superior da normalidade.
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. Contraindicações: disfunção hepática severa (ALT > 5 vezes o limite superior da normalidade), disfunção renal com TFG $< 30 \text{ ml/min}$ e neonatos.

Parasher (2020)	Revisão de literatura.	O estudo conclui que o uso de Remdesivir foi superior ao placebo na redução das taxas de infecção do trato respiratório inferior e diminuição do tempo de permanência hospitalar. Entretanto, seu uso isolado não se mostrou suficiente na redução da mortalidade.
Lam, Lombardi e Ouanounou. (2020)	Revisão de literatura.	O estudo clínico randomizado e controlado por placebo feito pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), demonstrou que o Remdesivir reduziu em 4 dias a recuperação dos pacientes com COVID-19 quando comparado ao uso de placebo. Contudo, não houveram mudanças significativas na redução da mortalidade.
Antinori <i>et al.</i> (2020)	Estudo clínico.	Esse estudo comparou o uso do Remdesivir em dois grupos de pacientes com COVID-19 grave. O primeiro grupo reuniu 18 pacientes internados na UTI, em que 8 evoluíram a óbito e 6 receberam alta. Já no segundo grupo, foram avaliados 17 pacientes que estavam na enfermaria, em que apenas 1 evoluiu para óbito. Dessa forma, esse estudo concluiu que o Remdesivir apresentou melhores resultados em pacientes não internados em UTI.
Beigel <i>et al.</i> (2020)	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado,	Foram analisados 1059 pacientes, 538 recebendo Remdesivir e 521 recebendo placebo. Conclui-se que o tempo de

	controlado por placebo.	internação foi reduzido de 15 dias para 11 dias naqueles que receberam Remdesivir.
--	-------------------------	--

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

3.4 TOCILIZUMABE

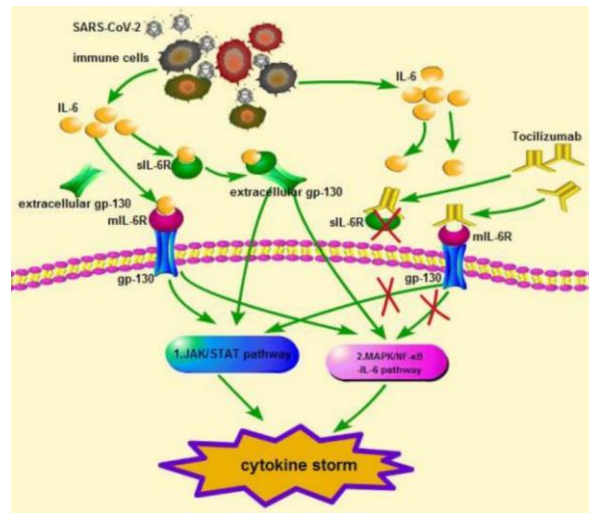
O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que inibe a via de sinalização da IL-6, citocina pró-inflamatória associada à COVID-19 em sua forma crítica e fatal. Dessa forma, ao reduzir o efeito pró-inflamatório dessa citocina, esse fármaco pode prevenir a progressão da doença (DROŽDŽAL *et al.*, 2021; KIM; GANDHI, 2022).

É indubitável a presença de uma vasta variação de sintomas associados à infecção pelo SARS-CoV-2, variando em casos assintomáticos, leves, moderados e graves. Tal fato é explicado pela “tempestade de citocinas”, caracterizada por uma resposta imunológica desregulada/exagerada a um estímulo externo (Figura 3). Estudos apontam que este fenômeno possui relação, principalmente, com a IL-6, incluído no processo de regulação da resposta inflamatória, diferenciação das células B e produção de anticorpos (WANG *et al.*, 2021).

A IL-6 é produzida por linfócitos B, linfócitos T, macrófagos, monócitos, células dendríticas, mastócitos e outras células da defesa. Em situações de normalidade, os níveis desta citocina são baixos no corpo humano, porém, podem ter seus níveis aumentados rapidamente frente a uma lesão ou infecção (ZHANG *et al.*, 2020). 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 (Figura 3). Deste modo, há uma regulação da tempestade de citocinas e do estado inflamatório induzido pela COVID-19 em pacientes com a SRAG (GORDON *et al.*, 2021).

Figura 3 - Mecanismo de ação TOCILIZUMABE



Fonte: Zhang *et al.* (p. 514, 2020).

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. Para pacientes com baixa eficácia da primeira dose, uma dose adicional após 12 horas é recomendada (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 (por razões relacionadas à COVID-19 e não devido outras causas de descompensação respiratória), e que tenham marcadores inflamatórios significativamente elevados (proteína C reativa ≥ 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 28 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/ μ L; contagem plaquetária < 50000 ; ALT > 10 vezes o limite superior da normalidade; e risco elevado de perfuração gastrointestinal. Ademais, deve ser usado com precaução em indivíduos imunocomprometidos. 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).

Os artigos analisados para este fármaco estão descritos no Quadro 4.

Quadro 4 - 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%). Ademais, 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 ₂ 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%).
Parasher (2020)	Revisão de literatura.	Demonstrou diminuição da necessidade de ventilação mecânica invasiva e redução no risco de morte em pacientes com pneumonia grave.

Abani <i>et al.</i> (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).

3.5 ANAKINRA

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

A IL1 é uma citocina pró-inflamatória responsável por mediar diversas respostas celulares. O precursor da IL-1 α 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 α nas células epiteliais pulmonares, que estimulam a síntese de IL-1 β pelos macrófagos alveolares. Tanto a IL-1 α quanto a IL-1 β 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. Como a síntese da IL-1 β está relacionada com a estimulação da IL-1 α , ambas serão inibidas pelo medicamento, assim como o recrutamento de células imunes inatas, o que culmina em uma preservação do tecido epitelial (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 fármaco (NIGROVIC, 2021; KYRIAZOPOULOU *et al.*, 2021).

Os artigos analisados para tal conclusão estão descritos 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	Estudo demonstra que o uso de Anakinra trouxe benefícios na redução da mortalidade, independente da presença de comorbidades ([OR] 0,32 [IC 95% 0,20–0,51]). Destaca uma maior eficácia em pacientes com PCR > 100 mg/L (OR 0,28 [IC 95% 0,17–0,47]).
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.
Drozdal <i>et al.</i> (2021)	Revisão de literatura	Destaca maior eficácia em pacientes com uma concentração de proteína C reativa superior a 100 mg/l e que não estivessem em uso de dexametasona (OR 0,23 [IC 95% 0,12-0,43]). Tal diminuição na mortalidade não é expressiva em pacientes em uso de dexametasona.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

3.6 INIBIDORES JAK (JANUS KINASE) - BARICITINIBE

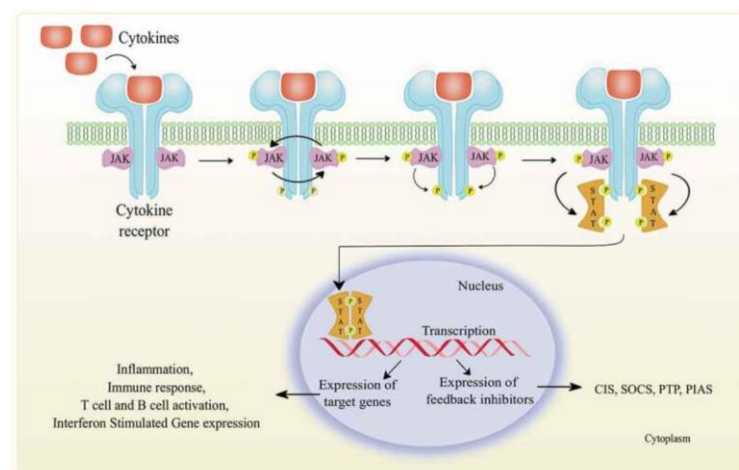
O Baricitinibe (Olumiant®) é um medicamento imunomodulador oral originalmente aprovado para tratamento de artrite reumatoide, mas que, ultimamente, tem sido objeto de estudo no tratamento de pacientes com COVID-19 (SELVARAJ, 2022).

Como já comentado anteriormente, a tempestade de citocinas causada pela COVID-19 cursa com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IL-1 β , 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). Como demonstrado na Figura 4, 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- γ 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).

Figura 4 - Cascata da via JAK/STAT iniciada após a ligação de citocinas produzidas pela infecção por SARS-CoV-2 em seus receptores de citocinas correspondentes.



Fonte: Satarker *et al.* (2020, p. 2)

É aprovado para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados com necessidade de O₂ 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 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 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.	Avaliou os efeitos do tratamento combinado de Baricitinibe mais Remdesivir em 515 adultos hospitalizados com Covid-19. 518 adultos fizeram parte do grupo controle e receberam placebo. Os pacientes que receberam Baricitinibe tiveram um tempo médio de recuperação de 7 dias (10 dias caso estivessem recebendo O ₂ de alto fluxo ou ventilação não invasiva), em comparação com 8 dias do grupo controle (18 dias caso estivessem recebendo O ₂ de alto fluxo ou ventilação não invasiva), além de 30% mais chances de melhora do estado clínico no 15º dia. A mortalidade em 28 dias foi de 5,1% no grupo que recebeu a terapia combinada e 7,8% no grupo controle. Ademais, eventos adversos graves foram menos frequentes no grupo recebendo terapia combinada do que

		no grupo controle (16% contra 21%). 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 ₂ de alto fluxo ou ventilação não invasiva.
Bronte <i>et al.</i> (2020)	Estudo observacional e longitudinal	Estudo em que 20 pacientes foram tratados com o uso off-label do Baricitinibe, recebendo 4 mg do medicamento 2 vezes ao dia por 2 dias, seguidos de 4 mg por dia pelos 8 dias restantes. 56 pacientes fizeram parte do grupo controle. 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 ₂ /FiO ₂ (pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio). Esses dados permitiram concluir que o uso de Baricitinibe impede a progressão para a forma grave e extrema da COVID-19.
Selvaraj <i>et al.</i>	Metanálise de	Analizou 4 estudos (com 10.815 pacientes),

(2022)	ensaios clínicos randomizados.	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).

3.7 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos, ou imunoglobulinas, 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). Entretanto, alguns estudos focados na subunidade S2 mostraram que outros mecanismos também podem ser eficientes, visto que impedem a fusão entre o vírus e a membrana celular (CONTI *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 7.

Quadro 7 - Conclusão de alguns autores sobre o uso de anticorpos monoclonais no tratamento da SRAG

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÕES
Lundgren <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).

4 CONCLUSÃO

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. O súbito aumento no número de casos e mortes decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 levou a adoção de diversas medidas para tentar evitar a progressão da doença, o que nem sempre foi alcançado.

A Dexametasona e outros glicocorticoides são recomendados para pacientes com COVID na forma grave em oxigenoterapia e suporte ventilatório, com capacidade de reduzir a taxa de mortalidade e encurtar o tempo de internação, porém não se mostraram benéficos em quadros leves da doença. Não devem ser administrados de forma muito precoce e nem em grandes doses, devido a possibilidade de surgimento de efeitos adversos, como imunossupressão, aumento do risco de infecções, hiperglicemia e hipocalcemia.

O uso de Cloroquina/Hidroxicloroquina não demonstrou benefícios, além de estar relacionado a graves efeitos adversos decorrentes de alterações do ritmo cardíaco, o que contraindica seu uso, principalmente em pacientes que com doenças cardiovasculares prévias.

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 taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73m², a menos que o benefício seja maior que o possível risco.

O Tocilizumabe pode ser utilizado em pacientes em uso de dexametasona (ou outro glicocorticoide), que necessitem de suporte respiratório mais intensivo; que necessitem de oxigênio de alto fluxo; e que estejam sob oxigênio de baixo fluxo, porém progredindo clinicamente para a necessidade de oxigênio de alto fluxo, e contendo marcadores inflamatórios significativamente elevados (proteína C reativa ≥ 75 mg/dl). É geralmente reservado para indivíduos hospitalizados por um tempo menor que 96 horas ou internados em UTI por um período entre 24 e 28 horas. Não deve ser utilizado em pacientes que estão recebendo Baricitinibe, e deve ser evitado em casos de hipersensibilidade à seus compostos; presença de infecções graves não controladas; contagem absoluta de neutrófilos < 1000 células/ μ L; contagem plaquetária < 50000 ; ALT > 10 vezes o limite superior da normalidade e risco elevado de perfuração gastrointestinal.

O uso de Anakinra mostrou-se benéfico na redução da mortalidade em pacientes com PCR > 100 mg/L e na redução das complicações relacionadas ao tromboembolismo, entretanto, sua eficácia tem alta relação com o início de tratamento de forma precoce. Além disso, o uso deste medicamento é contraindicado em pacientes com distúrbios hepáticos, neutropenia ou hipersensibilidade a algum dos componentes do fármaco.

O Baricitinibe é um inibidor da JAK aprovado para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados com necessidade de O₂ complementar, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva ou ECMO. Não é recomendado para pacientes com tuberculose ativa, doença renal em estágio terminal ou lesão renal aguda ou em diálise. Seus possíveis efeitos colaterais são cefaléia, infecção do trato respiratório superior e nasofaringite, e seu uso prolongado pode aumentar os riscos de eventos tromboembólicos e infecções graves.

Os anticorpos monoclonais demonstraram maior benefício em pacientes soronegativos aos anticorpos anti-SARS-CoV-2, principalmente os imunocomprometidos. Sua eficácia é altamente influenciada pela variante infectante, visto que cada mAb seria eficaz para uma determinada substância. Ademais, o alto custo e dificuldade de produção dificultam seu uso em larga escala.

Em suma, 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.

5 REFERÊNCIAS

- ABANI O. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet.**, v. 397, n. 10285, p. 1637-1645, 2021.
- ANTINORI, S. *et al.* 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. **Pharmacol. Res.**, v. 158, p. 1-6, 2020.
- AXFORS, C. *et al.* Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. **Nat. Commun.**, v. 12, n. 2349, p. 1-13, 2021.
- BARTOSZKO, J. J. *et al.* Prophylaxis against COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, v. 373, n. 949, p. 1-12, 2021.
- BEIGEL, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. **N. Engl. J. Med.**, v. 383, n. 19, p. 1813-1826, 2020.
- BHIMRAJ, A. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. **Clin. Infect. Dis.**, 2020.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Orientações para Manejo de Pacientes com COVID-19.** 2020.
- CAVALLI, G. *et al.* Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases. **Autoimmun. Rev.**, v. 20, n. 3, p. 1-15, 2021.
- BRONTE, V. *et al.* Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. **J. Clin. Invest.**, 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. *et al.* Monoclonal antibody therapy in COVID-19. **J. Biol. Regul. Homeost.**, v. 35, n. 2, p. 423-427, 2021.

CORTI, D. *et al.* Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. **Cell**, v. 184, n. 12, p. 3086-3108, 2021.

MUNCH, M. W. *et al.* 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. **JAMA**, v. 326, n. 18, p. 1807–1817, 2021.

DEVAUX, C. *et al.* New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. **Int. J. Antimicrob. Agents.**, v. 55, n. 5, p. 1-6, 2020.

DROŽDŽAL, S. *et al.* An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. **Drug Resist. Updat.**, 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. **BMJ**, v. 16, n. 11, p. 1954-1955, 2020.

GAVRIATOPOULOU, M. *et al.* Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. **Clin. Exp. Med.**, v. 21, n. 2, p. 167-179, 2021.

GORDON, A. C. *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. **N. Engl. J. Med.**, v. 384, n. 16, p. 1491-1502, 2021.

HORBY, P. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. **N. Engl. J. Med.**, v. 384, n. 8, p 693-704, 2021.

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

JORGENSEN, S. C. J.; KEBRIAEI, 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.

KALIL, A. C. *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. **N Engl. J. Med.**, v. 384, n. 9, p. 795-807, 2021.

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

KHAN, M. *et al.* COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. **Molecules**, v. 26, n.1, p. 39, 2021.

KYRIAZOPOULOU, E. *et al.* Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. **Lancet Rheumatol.**, v. 3, n. 10. p. 690-697, 2021.

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

- LUNDGREN, J. D. *et al.* A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19. **N. Engl. J. Med.**, v. 384, n. 10, p. 905-914, 2021.
- MALIK, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. **Malays J. Pathol.** v. 42, n. 1, p. 3-11, 2020.
- MANIS, J. P. **Overview of therapeutic monoclonal antibodies.** 2022.
- NIGROVIC, P. A. **Interleukin 1 inhibitors: Biology, principles of use, and adverse events.** 2021.
- PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgrad Med. J.**, v. 97, n. 1147. p. 312-320, 2021.
- PASIN, L. *et al.* Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. **Eur. J. Intern. Med.**, v. 86, p. 34-40, 2021.
- QUATRINI, L.; UGOLINI, S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. **Cell. Mol. Immunol.**, v. 18, n. 2. p. 269-278, 2021.
- RUBIN, R. Baricitinib Is First Approved COVID-19 Immunomodulatory Treatment. **JAMA**, v. 327, n. 23. p. 2281, 2022.
- SAMUDRALA, P. K. *et al.* Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European J. Pharmacol.**, v. 883, p. 1-12, 2020.
- SATARKER, s. *et al.* JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. **Postgrad Med.**, v. 133, n. 5, p. 489-507, 2021.
- SELVARAJ, V. *et al.* Baricitinib in hospitalised patients with COVID-19: A meta-analysis of randomised controlled trials. **EClinicalMedicine**, v. 49, p. 1-9, 2022.
- SHAIKH, Q. *et al.* Effect of Remdesivir on mortality and length of stay in hospitalized COVID-19 patients: A single center study. **Pak. J. Med. Sci.**, v. 38, n. 2, p. 405–410, 2022.
- SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. **J. Heart Lung Transplant**, v. 39, n. 5, p. 405-407, 2020.
- STEBBING, J. *et al.* JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. **Sci. Adv.**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2021.
- UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e COVID-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 56, p. 1678-4774, 2020.
- WANG, D. *et al.* Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. **Front. Med.**, v. 15, n. 3, p. 486-494, 2021.
- WEINREICH, D. M. *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with COVID-19. **N. Engl. J. Med.**, v. 384, n. 3, p. 238-251, 2021.

WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. **JAMA**, v. 326, n. 6, p. 499–518, 2021.

YAVUZ, S.; ÇELIKYURT, F. I. K. An update of anti-viral treatment of COVID-19. **Turk. J. Med. Sci.**, 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. **J. Infect.**, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.

ZHANG, S. *et al.* Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. **Clin. Drug Investig.**, v. 40, n. 6, p. 511-518, 2020.




ANEXO 1**DECLARAÇÃO REVISÃO LÍNGUA PORTUGUESA**

Eu, José Wladimir Wladimir de Sousa, professor (a) de Língua Portuguesa, declaro, para os devidos fins e efeitos, e para fazer prova junto à Coordenação do curso de Medicina da UNICESUMAR – **Universidade Cesumar**, que realizei a correção gramatical do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado Tratamento da Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo SARS-CoV-2, de autoria de Maria Fernanda Amorim e Ana Carolina Nahhas Scandelari.

Por ser verdade, firmo a presente declaração.

Maringá, 01 de outubro de 2022.

 _____
Nome e/ou assinatura



ANEXO 2
FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE FICHA CATALOGRÁFICA

Dados do solicitante

Nome Completo	Maria Fernanda Amorim
E-mail	Mariafernandaamorim9@gmail.com
Telefone Celular	(47) 99984-0150
Curso	Medicina

Dados do documento - TCC

Título completo	TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO SARS-CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA					
Orientador (a)	Mariana Maciel de Oliveira					
Co-orientador (a)*						
Número total de páginas	37					
Ano da defesa	2022					
Palavras-Chaves atribuídas pelo Autor (três)	COVID-19, TERAPÊUTICA, FARMACOLOGIA					
Possui ilustração? *	Tabelas	Sim () Não (x)	Quadros	Sim (x) Não ()	Figuras	Sim (x) Não ()

* Preencher somente se houver



ANEXO 3

DECLARAÇÃO DE INEXISTÊNCIA DE PLÁGIO

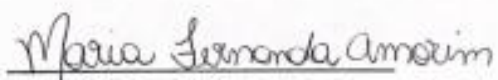
(Prática ilegal de apropriar-se da obra de terceiros sem autorização e sem a referência devida)

TÍTULO DE TRABALHO: TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO SARS-CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Eu, Maria Fernanda Amorim, declaro que, com exceção das citações diretas e indiretas claramente indicadas e referenciadas, este trabalho foi escrito por mim e, portanto, não contém plágio. Eu estou consciente que a utilização de material de terceiros incluindo uso de paráfrase sem a devida indicação das fontes será considerado plágio, e estará sujeito a processos administrativos da Unicesumar e sanções legais.

Por ser verdade, firmo a presente declaração.

Maringá, 08 de Novembro de 2022.



Nome e/ou assinatura do autor (a)



ANEXO 4 -**Termo de Depósito Tardio no REPOSITÓRIO DIGITAL UNICESUMAR (RDU)****(para TCCs enviados para periódicos científicos)**

Eu, Maria Fernanda Amorim, sob o R.A. 1920682-2, na qualidade de titular dos direitos morais e patrimoniais de autor da OBRA intitulado: "TRATAMENTO DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE PELO SARS-CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA", apresentada como Trabalho de Conclusão de Curso – TCC ao curso de Medicina na Universidade Cesumar – UniCesumar em Maringá-PR.

Declaro que esse exemplar, depositado em sua forma digital, corresponde à versão final do TCC aprovado.

Autorizo a Unicesumar – Universidade Cesumar a inserir no Repositório Digital UniCesumar (RDU), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o texto completo da obra citada, observando o item 3, parágrafo único do documento de Instruções Normativas para o Encaminhamento do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), a contar da data de inserção na AEP TCC na plataforma *Studeo*, para fins de leitura, impressão e/ou download, visando a divulgação da produção científica brasileira.

Maringá, 08 de Novembro de 2022


Nome e/ou assinatura do autor (a)