

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Douglas Lopes Coutinho

**Farmacoterapia com corticoides em pacientes COVID-19 positivos em unidades de
terapia intensiva: uma revisão da literatura**

Florianópolis

2022

Douglas Lopes Coutinho

Farmacoterapia com corticoides em pacientes COVID-19 positivos em unidades de terapia intensiva: uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Coutinho, Douglas Lopes
Farmacoterapia com corticoides em pacientes COVID-19
positivos em unidades de terapia intensiva: uma revisão da
literatura / Douglas Lopes Coutinho ; orientador, Filipe
Carvalho Matheus, 2022.
60 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Corticoide. 3. COVID-19. 4. SARS-CoV-2.
I. Matheus, Filipe Carvalho. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Douglas Lopes Coutinho

Farmacoterapia com corticoides em pacientes COVID-19 positivos em unidades de terapia intensiva: uma revisão da literatura

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia

Florianópolis, 27 de Julho de 2022.

Prof^a Liliete Canes Souza Cordeiro, Dra.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Filipe Carvalho Matheus, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Farmacêutico André Igor Oliveira Prado
Avaliador
HU-UFSC

Profa. Marina Raijche Mattozo Rover, Dra.
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico esse trabalho aos meus pais, Antônia e Aureliano,
amigos e a universidade pública e de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família, Antônia, Aureliano e Adriano, por todo apoio que me deram ao longo de todos esses anos. Sem vocês, essa conquista não teria sido possível. De coração, muito obrigado. Amo vocês.

Às minhas amigas, Ana Alicia, Karen Cordeiro, Karoline Zermiani e Giovanna Koide, que tornaram essa experiência ainda mais especial e, com toda certeza, foram os melhores presentes que a graduação me deu. Obrigado por compartilharem comigo os melhores anos da minha vida. Amo vocês.

Gostaria de agradecer, também, a todos professores por todo conhecimento que me foi passado. Em especial, ao Professor Filipe, por ter me confiado esse trabalho e me orientado de forma tão solícita.

Aos membros da banca, André e Marina, por terem aceito o convite e pela contribuição dada a esse trabalho.

Por fim, fica o meu agradecimento à Universidade Federal de Santa Catarina pelo ensino público e de qualidade.

"Não considere nenhuma prática como imutável. Mude e esteja pronto a mudar novamente. Não aceite verdade eterna. Experimente." (SKINNER, 1969)

RESUMO

O uso da farmacoterapia com corticoides no tratamento da COVID-19 tem sido cada vez mais explorado pela comunidade científica. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura quanto ao impacto da terapia com corticoide em pacientes COVID-19 positivos, em especial, os que desenvolveram o estado grave da doença. Uma revisão narrativa, na qual foi realizada buscas nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus e LILACS, sendo incluídos 15 estudos originais que se enquadraram nos critérios de inclusão definidos para esse trabalho. Os estudos, no total, incluíram 10.478 pacientes diagnosticados com COVID-19 que necessitaram de intervenções em unidades hospitalares. Desses pacientes, 5526 (52,73%) foram tratados com corticoides. A média de idade dos pacientes variou de 48 a 66 anos. Houve uma maior porcentagem de indivíduos do sexo masculino (aproximadamente 65%). Cerca de 8.393 (80,1%) foram admitidos em unidades de terapia intensiva e, aproximadamente, 6.685 (70,19%) necessitaram de oxigenioterapia, 1.791 (19,86%) estavam em ventilação mecânica invasiva. A Metilprednisolona foi o corticoide mais utilizado, aparecendo em 8 estudos, seguido de Dexametasona (n = 6) e Hidrocortisona (n = 3). A porcentagem de óbitos de pacientes tratados com corticoide variou entre 5,9% a 56,3%, sendo relativamente menor quando comparado ao grupo de cuidados habituais 18,5% a 61,5%. Foi constatado que o grupo corticoide teve uma menor porcentagem de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica comparado ao grupo de cuidados habituais. A média de dias de internação hospitalar foi de 9 dias para o grupo corticoide e 11 dias para o grupo de cuidados habituais. Considerando a importância do tema, mais pesquisas são necessárias, a fim de concluir de forma mais precisa os efeitos dessa classe de medicamentos na COVID-19, tornando o seu uso ainda mais seguro, promovendo tratamentos mais eficazes e desfechos favoráveis no prognóstico do paciente.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Glicocorticoides. Unidades de terapia intensiva.

ABSTRACT

The use of corticosteroid pharmacotherapy in the treatment of COVID-19 has been increasingly explored by the scientific community. Therefore, the objective of this study was to review the literature regarding the impact of corticosteroid therapy on COVID-19 positive patients, especially those who developed severe disease. A narrative review, in which PubMed, SciELO, Scopus and LILACS databases were searched, including 15 original studies, which fit the inclusion criteria defined for this study. The studies, in total, included 10,478 patients diagnosed with COVID-19 who required interventions in hospital units. Of these patients, 5526 (52.73%) were treated with corticosteroids. The mean age of patients ranged from 48 to 66 years. There was a higher percentage of males (approximately 65%). Approximately 8,393 (80.1%) were admitted to intensive care units and approximately 6,685 (70.19%) required oxygen therapy, 1,791 (19.86%) were on invasive mechanical ventilation. Methylprednisolone was the most used corticosteroid, appearing in 8 studies, followed by Dexamethasone (n = 6) and Hydrocortisone (n = 3). The percentage of deaths in patients treated with corticosteroids ranged from 5.9% to 56.3%, being relatively lower when compared to the usual care group, 18.5% to 61.5%. It was found that the corticosteroid group had a lower percentage of patients requiring mechanical ventilation compared to the usual care group. The mean length of hospital stay was 9 days for the corticosteroid group and 11 days for the usual care group. Considering the importance of the topic, more research is needed in order to more accurately conclude the effects of this class of drugs on COVID-19, making its use even safer, promoting more effective treatments and favorable outcomes in the patient's prognosis.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Intensive care units. Glucocorticoids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Número de casos e óbitos no Brasil até 28 de janeiro de 2022.....	16
Figura 2 – Mecanismo de síntese dos glicocorticoides.....	20
Figura 3 – Mecanismo de ação dos glicocorticoides.....	21
Figura 4 – Metodologia de seleção dos artigos para a revisão.....	27
Figura 5 – Distribuição dos estudos entre os continentes nos quais foram realizados.....	28
Figura 6 – Relação de pacientes diagnosticados com COVID-19 que utilizam corticoides.....	29
Figura 7 – Porcentagem de pacientes COVID-19 positivos, segundo setor de internação.....	30
Figura 8 – Relação de pacientes COVID-19 que necessitaram de oxigenioterapia.....	31
Figura 9 – Distribuição dos corticoides utilizados entre os estudos selecionados.....	31
Figura 10 – Relação de pacientes com SDRA, segundo os critérios de Berlin.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação dos valores de PCR antes e após administração de corticoides.....	34
Tabela 2 – Comparação da taxa de mortalidade entre pacientes que foram tratados com corticoides vs cuidados habituais	37
Tabela 3 – Relação entre a necessidade de ventilação mecânica entre pacientes tratados com corticoides vs controle.....	39
Tabela 4 – Comparação da alta de UTI após tratamento com corticoides.....	41
Tabela 5 – Relação da alta hospitalar em dias de pacientes em tratamento com corticoide, comparado aqueles de cuidados habituais.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CoV	Coronavírus
COVID-19	Doença Coronavírus 19
COX	Cicloxigenase
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
IL-6	Interleucina 6
GC	Glicocorticoide
LDH	Lactato Desidrogenase
MCP1	Proteína Quimioatraente de Monócitos 1
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MIP1 α	Proteína Inflamatória de Macrófagos 1-alfa
MIP1 β	Proteína Inflamatória de Macrófagos 1-beta
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
RNA	Ácido Ribonucleico
S	Proteína <i>Spike</i>
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SpO ₂	Saturação periférica da oxihemoglobina
TMPRSS2	Serina Protease Transmembranar 2
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	CORONAVÍRUS 19	14
1.2	EPIDEMIOLOGIA.....	15
1.3	PATOGÊNIA COVID-19	17
1.4	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COVID-19.....	18
1.5	CORTICOIDES.....	19
1.6	CORTICOIDE NA TERAPIA DA COVID-19	22
2	OBJETIVO	24
2.1	OBJETIVO GERAL.....	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3	METODOLOGIA	25
3.1	MÉTODOS DE BUSCA NA LITERATURA	25
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	25
3.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS.....	25
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1	SELEÇÃO DOS ARTIGOS E CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO	27
4.1.1	Seleção dos artigos	27
4.1.2	Características gerais dos estudos selecionados	27
4.2	CORTICOIDE NA COVID-19	30
5	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	45
	APÊNDICES	52

1 INTRODUÇÃO

1.1 CORONAVÍRUS 19

Atualmente, há 7 coronavírus com capacidade de infectar os seres humanos, sendo quatro deles os responsáveis pelo resfriado comum. Nas últimas duas décadas, foram descobertos outros três coronavírus que causam doenças mais graves em seres humanos, sendo eles: o SARS-CoV, agente etiológico da Síndrome Respiratória Aguda Grave, descoberto no ano de 2002; o MERS-CoV, agente etiológico da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, descoberto no ano de 2012; e por fim, o SARS-CoV-2 (SILVA; OLIVEIRA, 2020).

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2), foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, localizada na China, causando a doença COVID-19. Rapidamente, o vírus se espalhou por todo o seu país de origem, alcançando diversos outros países do mundo, o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 11 de março de 2020, a declarar a COVID-19 como uma pandemia (WHO, 2020).

No início não se sabia ao certo sobre o surgimento do vírus e nem como o mesmo começou a infectar as pessoas. Os primeiros casos começaram a surgir em pessoas que entraram em contato com um mercado municipal que comercializava animais selvagens vivos. Logo, a maior suspeita foi que o vírus surgiu nesse mercado em Wuhan (ALANAGREH; ALZOUGHLOOL; ATOUM, 2020). A análise evolutiva do vírus revelou que ele é mais semelhante aos coronavírus do tipo SARS de morcego e, pela semelhança, foi nomeado SARS-CoV-2 (LU *et al.*, 2020). Em resumo, a comunidade científica acredita que o SARS-CoV-2 foi originado em morcegos e transmitido aos seres humanos através de um hospedeiro animal intermediário no mercado de animais (ALANAGREH; ALZOUGHLOOL; ATOUM, 2020).

Com isso, em março de 2021, a OMS publicou um relatório “*WHO- Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part*”, que por meio de evidências científicas classificou todas as possíveis hipóteses sobre a origem natural da epidemia. A classificação foi dada para cada uma das hipóteses de “muito provável” a “extremamente improvável”. A hipótese mais bem aceita, foi uma possível transmissão zoonótica em que o vírus passou do morcego para um mamífero intermediário e que,

por fim, infectou o ser humano. Além dessa, também foram consideradas outras hipóteses, tais como a transmissão direta do morcego para o ser humano (pouco provável) e o contágio através de produtos alimentícios, classificando como extremamente improvável, o surgimento do vírus por uma incidência do Instituto de Virologia de Wuhan. Contudo, o relatório indica que mais pesquisas a respeito do assunto devem ser realizadas (WHO, 2021).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A COVID-19 em pouco tempo tomou uma grande proporção, infectando milhares de pessoas ao redor do mundo. No dia 31 de março de 2020, após 3 meses do primeiro caso, já haviam mais de 750.890 casos confirmados e 36.405 mortes a nível mundial, estando o Continente Europeu liderando a quantidade de novos casos, com 423.946 casos confirmados e 26.694 mortes, representando 56% e 73%, respectivamente, do total de casos e óbitos (WHO, 2020).

As pessoas infectadas podem desenvolver sintomas leves da doença, como um simples resfriado ou, até mesmo, a forma mais grave, que compromete os pulmões (HUANG *et al.*, 2020). Um dado importante sobre os casos leves é que, uma taxa significativa desses podem ser assintomáticos, ou seja, não desenvolvem nenhum dos sintomas da doença. Logo, pensando em taxa de transmissão, isso pode interferir negativamente, como mostra o estudo realizado em dezembro de 2021 por Ma *et al.* (2021), no qual de 19.884 indivíduos que testaram positivo para COVID-19, 11.069 eram assintomáticos, representando 56% do total, sugerindo a importância de realizar testagem em massa, diminuindo assim, a transmissão comunitária (Ma *et al.*, 2021).

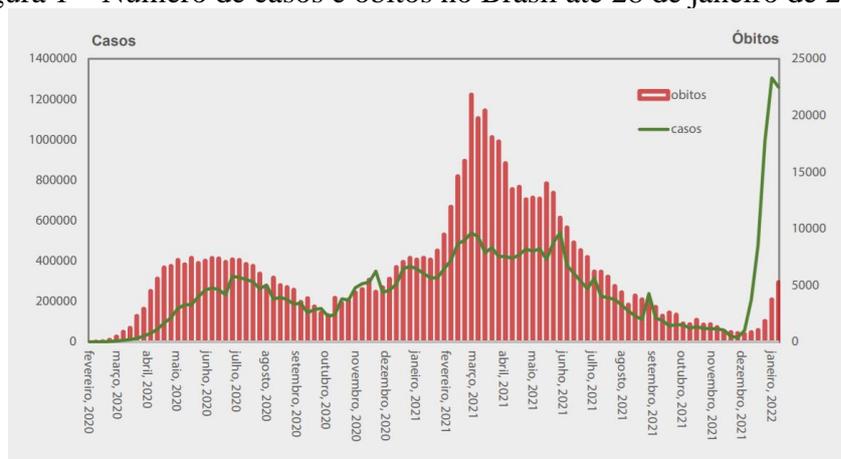
O vírus tem a capacidade de infectar qualquer pessoa, porém os idosos, imunossuprimidos ou aqueles que possuem alguma comorbidade pré-existente, tais como diabetes, hipertensão ou obesidade, tem mais chances de desenvolver a forma mais grave da doença (RICHARDSON *et al.*, 2020). Um estudo realizado por Bonanad *et al.* (2020), que compara as taxas de mortalidade entre jovens e idosos que contraíram a COVID-19 até o mês de maio de 2020 na China, Itália, Espanha, Reino Unido e no Estado de Nova York, mostra que a idade é um fator determinante para a mortalidade. Nesse estudo foram analisados 611.1583 indivíduos e 141.745 (23,2%) deles tinham 80 anos. A taxa de mortalidade geral foi de 12,10% e variou muito entre os países, sendo a menor na China (3,1%) e a maior no Reino Unido (20,8%) e no Estado

de Nova York (20,99%). A mortalidade foi <1,1% em pacientes com <50 anos e aumentou exponencialmente após essa idade, chegando em 29,6% em pacientes >80 (BONANAD *et al.*, 2020).

No Brasil, dia 26 de fevereiro de 2020, foi detectado o primeiro caso de COVID-19 em um paciente do sexo masculino, 61 anos, que havia desembarcado recentemente da Itália (BRASIL, 2020). Após o primeiro caso, foi observado intensa transmissão entre os estados do país, alcançando em 11 de abril de 2020, a marca de 20.727 casos confirmados e 1.089 óbitos (5,4%). Liderando o *ranking* de estados com maior número de casos confirmados em ordem decrescente: São Paulo (8.419), Rio de Janeiro (2.607) e Ceará (1.582) (BRASÍLIA, 2020). Após um ano do primeiro caso, foram confirmados 10.517.232 casos e 254.221 óbitos por COVID-19 no Brasil. O maior registro de notificações de casos novos em um único dia (205.310 casos) ocorreu no dia 19 de janeiro de 2022 e de novos óbitos (4.249 óbitos) em 8 de abril de 2021 (BRASIL, 2022).

Com o início da vacinação, notou-se uma diminuição significativa nos números de óbitos registrados no país, principalmente, em pessoas que completaram o ciclo vacinal. Como visto na Figura 1, de julho a novembro de 2021, houve uma redução do número de casos e principalmente da mortalidade. Nesse período, é possível verificar a eficácia da vacinação na redução da transmissão e da gravidade dos casos de COVID-19 (FIOCRUZ, 2022).

Figura 1 – Número de casos e óbitos no Brasil até 28 de janeiro de 2022



Fonte: FIOCRUZ, 2022

Número de casos e óbitos no Brasil desde a confirmação do primeiro caso em fevereiro de 2020 até o dia 28 de janeiro de 2022, mostrando os momentos de pico e relaxamento da pandemia no país.

1.3 PATOGÊNIA COVID-19

Os coronavírus (CoVs) pertencem à família *Coronaviridae*, sendo subdivididos em quatro gêneros, os coronavírus alfa, beta, gama e delta (FEHR; PERLMAN, 2015). Entre estes, quatro podem infectar o ser humano que, normalmente, a infecção acomete o trato respiratório superior e causam sintomas relativamente leves. No entanto, existem três coronavírus (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2) que podem se replicar no trato respiratório inferior, podendo ser fatal (TAY et al., 2020).

O SARS-CoV-2, causador da COVID-19, é um vírus envelopado com genoma de RNA fita positiva e fita simples que pertence ao gênero *betacoronavírus*. A proteína *Spike* (S), é a proteína de superfície mais crucial do SARS-CoV-2, uma grande glicoproteína trimérica transmembranar com muitas modificações de glicosilação que formam uma estrutura de coroa única na superfície do vírus, desempenhando um papel vital na ligação do vírus e sua fusão com o receptor da membrana da célula hospedeira (JIA; GONG, 2021). Sua transmissão ocorre, principalmente, através do contato humano por gotículas salivares. O período de incubação do SARS-CoV-2 é de aproximadamente 4-5 dias, sendo esperado que em no máximo 12-14 dias, o indivíduo apresente algum sintoma (LAUER et al., 2020). Os principais sinais e sintomas iniciais que levam à hospitalização incluem: febre, tosse, dispneia, taquipneia, fadiga e redução da saturação de oxigênio com necessidade de oxigênio suplementar (CDC, 2021). Quando a carga viral é alta ou quando a infecção ocorre em pacientes com outras doenças graves, a probabilidade do desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave e sepse são maiores (PARK et al., 2021).

O SAR-CoV-2 infecta as células que expressam os receptores de superfície da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), a célula hospedeira sofre piroptose, uma forma inflamatória de morte celular que libera padrões moleculares associados a danos, incluindo ATP e ácidos nucleicos. Estes são reconhecidos por células epiteliais vizinhas, células endoteliais e macrófagos alveolares, desencadeando a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-6, IP-10, proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP1 α), MIP1 β e MCP1). Essas proteínas atraem monócitos, macrófagos e células T para o local da infecção, promovendo mais inflamação (com a adição de IFN γ produzido pelas células T) e estabelecendo uma alça de retroalimentação pró-inflamatória. Em uma resposta imune não satisfatória, isso pode levar a um maior acúmulo de células imunes

nos pulmões, causando superprodução de citocinas pró-inflamatórias que, eventualmente, danificam a infraestrutura pulmonar (TAY *et al.*, 2020).

Por tratar-se de um vírus de RNA, assim como o vírus da gripe e o HIV, esses normalmente sofrem mutação a uma taxa muito maior do que os vírus de DNA. Desde a descoberta do vírus, várias variantes substituíram a cepa original de Wuhan e se espalharam como cepas dominantes (PARK *et al.*, 2021). Com a finalidade de controlar a pandemia, diminuindo as taxas de internação, bem como, de óbito, foram desenvolvidos diferentes tipos de vacinas, envolvendo diferentes tecnologias, tais como a do vírus inativado, uso do chamado vetor viral e RNA mensageiro. Sendo as duas últimas, projetadas com base na sequência de nucleotídeos da proteína S que, como descrito anteriormente, tem papel crucial na infecção por SARS-CoV-2 e na imunidade adaptativa, sendo um importante sítio ativo para anticorpos neutralizantes e um alvo chave para a concepção de vacinas (JIA; GONG, 2021).

O surgimento de mutações na proteína *spike* do SARS-CoV-2 pode afetar a capacidade e a transmissibilidade viral, particularmente após a identificação de três cepas, sendo elas a do Reino Unido (Reino Unido, 20I/501Y.V1), África do Sul (20H/501Y.V2) e Brasil (20 J/501Y.V3). O surgimento dessas cepas variantes é notável porque a mutação N501Y compartilhada pelas três cepas está localizada na chave RBD da proteína S. Essa mutação pode aumentar a capacidade do SARS-CoV-2 de se ligar ao receptor humano da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), acelerando assim a disseminação do vírus (JIA; GONG, 2021).

1.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO COVID-19

Seguindo as diretrizes de tratamento publicada por *National Institutes Of Health*, o tratamento da COVID-19 irá depender dos sinais e sintomas desenvolvidos pelo paciente ou, também, do alto risco de progressão da doença (NIH, 2022). A maioria das pessoas que adoecem com COVID-19 podem se recuperar em casa (sintomas leves da doença), aderindo ao mesmo tratamento utilizado para casos de gripe comum: descansando o suficiente, mantendo-se bem hidratado e utilizando medicamentos antitérmico e anti-inflamatório para aliviar a febre e as dores, tais como Paracetamol e Ibuprofeno (HARVAD, 2022). Entretanto, seguindo as diretrizes de tratamento publicada por Bjm (2020) baseada em evidências científicas - para pacientes não hospitalizados que desenvolvem sintomas leves a moderados, mas que tem alto

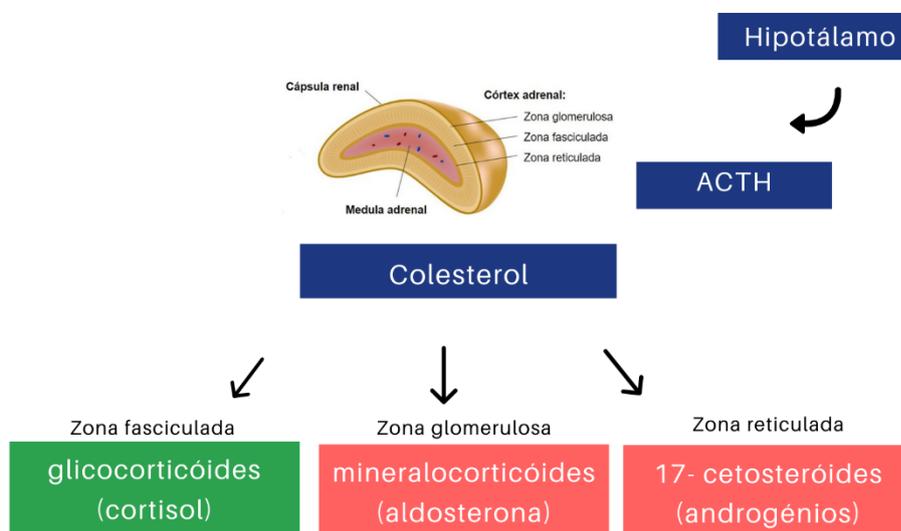
risco de progredir para o estado grave da doença, é recomendado o uso de antivirais, em ordem de escolha terapêutica: Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid), Sotrovimab (anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2), Remdesivir e Molnupiravir (OWEN *et al.*, 2021; CATHCART *et al.*, 2021; GOTTLIEB *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2021). Não é recomendado o uso de dexametasona ou outros glicocorticóides sistêmicos para tratar pacientes ambulatoriais com COVID-19 em estado leve a moderado que não requerem hospitalização ou oxigênio suplementar (HORBY *et al.*, 2021). Já para os pacientes hospitalizados, o tratamento farmacológico baseia-se na gravidade da doença. Pacientes internados que não precisam de suplementação de oxigênio é recomendado remdesivir ou dexametasona (BENFIELD *et al.*, 2021). Além disso, para os que necessitam de ventilação mecânica é recomendado o uso prioritariamente da dexametasona e, nas primeiras 24h de admissão do paciente na UTI, é esperado efeitos significativos da associação entre dexametasona e tocilizumabe (HORBY *et al.*, 2021; RECOVERY, 2021). Esse estudo terá como foco, portanto, no uso dos corticoides no tratamento de pacientes COVID-19 positivos, em especial, os que desenvolveram o estado grave da doença.

1.5 CORTICOIDES

Em 1948, no estado de Minnesota - Estados Unidos, um paciente com artrite reumatoide começou a receber injeções diárias do ‘Composto E’, uma versão sintética de um hormônio esteroide que foi isolado das glândulas adrenais de animais. Dentro de 3 dias, o paciente estava quase assintomático. Em 1950, o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina foi concedido a *Philip S. Hench, Edward Kendall e Tadeus Reichstein* pela descoberta dos “hormônios corticais adrenais”. Logo, o ‘Composto E’, foi referido como um glicocorticóide ou corticosteróide (CAIN; CIDLOWSKI, 2017). Os corticosteróides são hormônios esteróides produzidos no córtex adrenal (Figura 2) a partir do colesterol e se dividem em glicocorticóides (cortisol), mineralocorticóides (aldosterona) e 17-cetosteróides (androgénios) (RANG *et al.*, 2016). Entre os glicocorticoides (GC) secretados endogenamente, a hidrocortisona (cortisol) é o principal. Ela é produzida na zona fasciculada do córtex adrenal, em quantidades próximas a 10 mg/dia, sendo metabolizada no fígado. Diferentes modificações na molécula do cortisol dão origem aos demais GC (naturais e sintéticos), com objetivo de

obter um fármaco com maior potência anti-inflamatória e menores efeitos colaterais, ou seja, com menor atividade mineralocorticóide (RANG *et al.*, 2016).

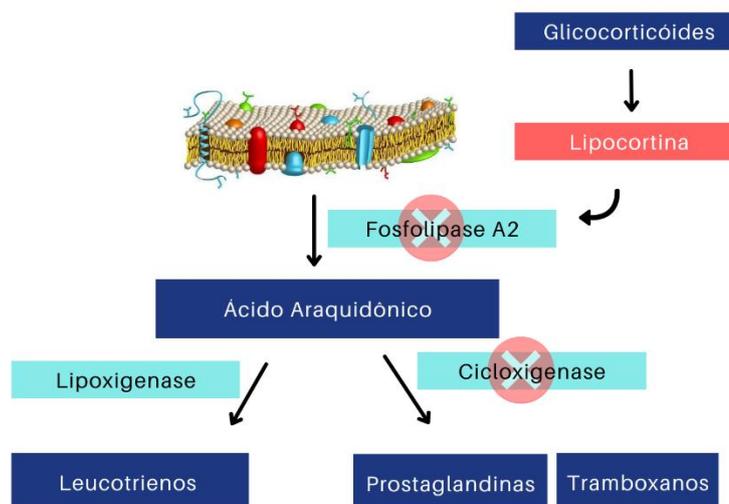
Figura 2 – Mecanismo de síntese dos glicocorticóides



Fonte: Próprio autor (2022)

Em relação ao mecanismo de ação anti-inflamatória dos glicocorticóides (Figura 3), há o bloqueio duplo da cascata do ácido araquidônico, através da indução da lipocortina, inibindo a fosfolipase A2 e, também, a COXs, sendo essas de suma importância na mediação da inflamação, devido a sua produção de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. Também inibem a síntese e liberação de TNF- α , interleucinas de 1 a 8, interferon γ e a ativação de células T por citocinas (DELUCIA, 2014). Além disso, agem nas células sanguíneas, reduzindo o número de macrófagos, eosinófilos e linfócitos e suas ações. Aumentam a quantidade de neutrófilos que se deve à diminuição da marginação endotelial, aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e diminuição de sua migração dos vasos para os tecidos. Esta limitação na saída dos neutrófilos dos vasos deve-se, em parte, ao aumento da anexina 1, vasoconstrição e diminuição da permeabilidade capilar (CARDOZO *et al.*, 2007).

Figura 3 – Mecanismo de ação dos glicocorticoides



Fonte: Próprio autor (2022)

Posteriormente a absorção, em sua maioria, os glicocorticoides são transportados ligados a proteínas plasmáticas, a globulina de ligação de corticoides (CBG) e à albumina que, quando associados, são inativados biologicamente, entrando nas células por processo de difusão passiva, ligando-se a um receptor citoplasmático próprio (GR ou *glucocorticoid receptor* - receptor de glicocorticoide). A meia vida plasmática da cortisona varia entre 30-90 minutos, entretanto os seus efeitos biológicos duram de 8-12h. A metabolização dos GC é essencialmente hepática através de enzimas oxidantes microsossomais e seus metabólitos são conjugados com o ácido glicurônico ou sulfato que são excretados pelos rins (DELUCIA, 2014).

Devido ao seu efeito anti-inflamatório, a gama de indicações dos corticosteroides é grande, incluindo doenças alérgicas, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes. O uso mais difundido de glicocorticoides é na asma e os glicocorticoides inalatórios revolucionaram o tratamento, tornando-se a base da terapia para pacientes com doença crônica (BARNES, 1998). Os fármacos mais comumente usados são Hidrocortisona, Prednisolona e Dexametasona (RANG *et al.*, 2016).

O uso dos corticoides deve ser realizado de forma muito bem avaliada, pois há diversas interações e efeitos colaterais que os mesmos podem gerar – na verdade, eles são frequentemente a terapia mais eficaz disponível, e seu uso é limitado apenas pelos efeitos colaterais sistêmicos (BARNES, 1998). O seu uso em associação aos

anticonvulsivantes e sedativos, tais como: fenitoína, fenobarbital, efedrina e rifampicina pode levar ao aumento do seu metabolismo, reduzindo assim, os efeitos da terapia (JUBIZ; MEIKLE, 1979). As propriedades anti-hipertensivas dos diuréticos, particularmente das tiazidas, podem ser antagonizadas pelos corticosteroides com atividade mineralocorticoide. Da mesma forma, a hipocalcemia secundária à terapia diurética pode ser agravada pela terapia concomitante com mineralocorticoides, como resultado da troca de sódio por potássio no túbulo distal (JUBIZ; MEIKLE, 1979). Considerando que a metabolização dos corticoides é realizada pela enzima CYP3A4, logo, medicamentos como o Cetoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Ritonavir e Cobicistate que são inibidores potentes da CYP3A4, podem resultar em depuração reduzida (eficácia aumentada) de glicocorticoides administrados concomitantemente, ou seja, aumentando o risco de efeitos adversos devido ao excesso clinicamente significativo de glicocorticoides (síndrome de Cushing) (DINEEN; STEWART; SHERLOCK, 2018). Por fim, o uso de GC leva a uma tendência à hiperglicemia, principalmente devido ao aumento da gliconeogênese hepática e do antagonismo periférico à ação da insulina, resultando em diminuição da captação de glicose no músculo e tecido gorduroso, podendo ser reversível com a interrupção do uso (CARDOZO *et al.*, 2007).

1.6 CORTICOIDE NA TERAPIA DA COVID-19

Considerando a rápida progressão e agravamento da doença, como demonstrado nos dados anteriores, algumas opções de medicamentos foram cogitadas para o tratamento da COVID-19, mas alguns deles não obtiveram a comprovação científica sobre tal eficácia. Poucas classes de medicamentos obtiveram resultados positivos sobre a mortalidade de pacientes que estavam em estado grave, entre elas, a dos corticoides.

Desde o início da década, quando surgiu a epidemia pelo SARS-CoV (vírus similar ao SARS-CoV-2), os estudos com corticoides em pacientes internados em unidade de terapia intensiva vêm sendo realizados. Atualmente, para o SARS-CoV-2, há diversos estudos clínicos envolvendo os corticoides pela comunidade científica ao redor do mundo. Dessa forma, a OMS, em 2 de setembro de 2020, publicou a “*A living WHO guideline on drugs for covid-19*”, uma diretriz que passa por atualizações constantes, sendo a última realizada em julho de 2022, sobre o uso dos medicamentos para a COVID-19. Em relação aos corticoides, foco deste trabalho, a OMS recomenda

que estes devem ser administrados apenas em pacientes em estado grave e crítico da doença.

Considerando a gravidade da COVID-19 sobre a saúde humana, bem como, a falta de um protocolo farmacológico seguro e eficaz para tratar pacientes acometidos pela doença, torna-se relevante o melhor entendimento acerca da utilização dos corticoides na infecção por SARS-CoV-2, em especial, nos pacientes em estado grave.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Esse estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre o impacto da farmacoterapia com corticoides em pacientes COVID-19 positivos graves internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a taxa de mortalidade dos pacientes COVID-19 em tratamento com corticoides.
- Revisar o tempo de internação em UTI dos pacientes submetidos ao tratamento com corticoides
- Analisar o uso dos corticoides com a necessidade de oxigenioterapia e prognóstico dos pacientes.

3 METODOLOGIA

3.1 MÉTODOS DE BUSCA NA LITERATURA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, consistindo na busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed, SciELO, Scopus e LILACS, utilizando os seguintes termos MeSH ou palavra-chave para seleção: "SARS-CoV-2", "COVID-19" e suas associações com "intensive care units" e "glucocorticoids" e suas derivações em português e espanhol.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para esse estudo, foram definidos critérios de inclusão e exclusão. Para a inclusão de artigos científicos, os critérios definidos foram: artigos publicados em inglês, português e espanhol; estudos originais; pacientes maiores de 18 anos; pacientes diagnosticados com COVID-19, internados em unidade de terapia intensiva e em tratamento com glicocorticoides. Para os critérios de exclusão, foram definidos: artigos publicados em outro idioma que não inglês, português e espanhol; estudos de revisão; pacientes com idade inferior a 18 anos; pacientes com COVID-19, mas não internados em unidade de terapia intensiva; pacientes que não fizeram uso de glicocorticoides.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS

Após realizar a busca nas bases de dados utilizando os termos MeSH, foram encontrados os artigos para realização da seleção. Dos artigos encontrados, foi realizada a leitura do título e resumo a fim de excluir aqueles que não se enquadravam nos critérios de inclusão desse trabalho. Após a leitura do título e resumo, os estudos que não se enquadraram foram excluídos, sendo realizada a leitura completa do texto daqueles que sobraram. Houve uma seleção final que, considerando os critérios de inclusão, foram selecionados os artigos para compor essa revisão. Em seguida, após realização da leitura dos estudos selecionados, os dados relevantes para esse trabalho foram organizados em planilha do programa Microsoft Excel 2016 e os dados encontrados foram relatados na forma descritiva, tabelas e gráficos.

A coleta de dados incluiu: 1) Dados gerais dos estudos selecionados: primeiro autor, ano e mês de publicação, local do estudo e o tipo do estudo. 2) Dados dos pacientes: quantidade de pacientes positivos para COVID-19; quantidade de pacientes que fizeram uso de corticoides; média de idade; principais comorbidades e setor de internação 3) Dados sobre o tratamento: corticoide utilizado, dosagem, tempo de duração, necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação e óbitos.

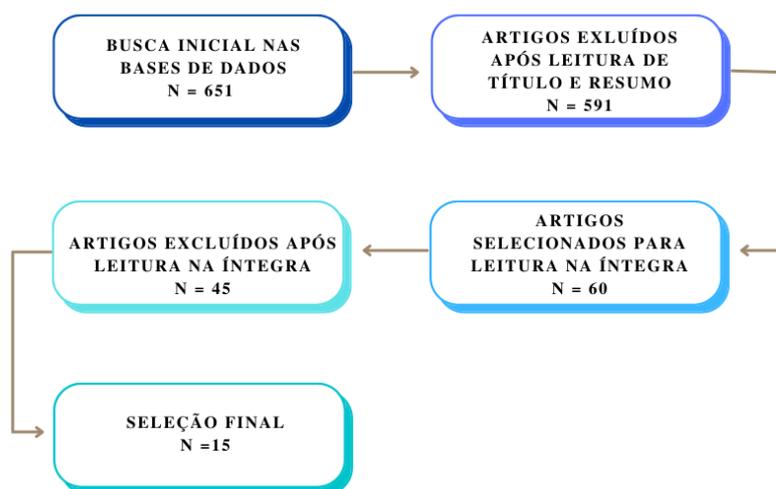
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS E CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO

4.1.1 Seleção dos artigos

A seleção dos estudos para essa revisão iniciou no dia 09 de maio de 2022, utilizando os termos MeSH e considerando os critérios de inclusão e exclusão. Após a busca nas bases de dados previamente definidas, 651 estudos foram encontrados e revisados a partir do título e resumo. Posteriormente, 591 artigos que não se enquadraram nos critérios definidos no item 3.2, foram excluídos. Quanto aos artigos selecionados após exclusão (n = 60) realizou-se a leitura completa do texto e, por fim, houve uma seleção final, na qual foram excluídos 45 artigos, restando 15 estudos que compõem essa revisão (Figura 4).

Figura 4 – Metodologia de seleção dos artigos para a revisão



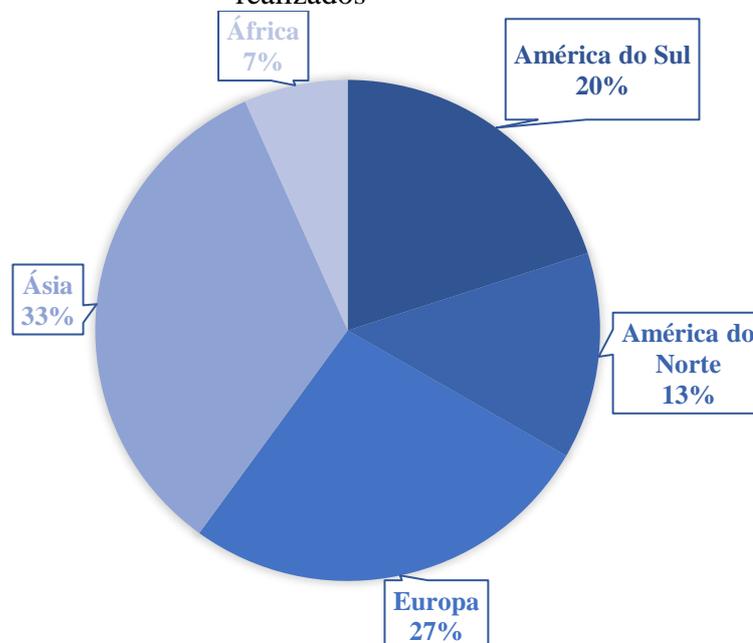
Fonte: Próprio autor (2022)

4.1.2 Características gerais dos estudos selecionados

Para essa revisão, foram selecionados 15 estudos que avaliaram o uso dos corticoides em pacientes COVID-19 em estado moderado a grave. Os principais dados

gerais extraídos dos estudos estão descritos na íntegra no apêndice A. Dos 15 estudos selecionados; 8 são ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e abertos; 5 são estudos de coorte retrospectivo; e 1 estudo de coorte ambispectivo e prospectivo. Os estudos foram publicados entre abril de 2020 a fevereiro de 2022, com maior prevalência de publicações no ano de 2021, no qual foram publicados 8 dos artigos selecionados. Em relação ao país de origem, os estudos foram realizados em 12 países diferentes - incluindo países da América do Norte (2 - 13,33), América do Sul (3 - 20%), Europa (4 - 26,66%), Ásia (5 - 33,33) e África (1 - 6,66%) (Figura 5). Não foram encontrados estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão nos demais continentes.

Figura 5 – Distribuição dos estudos entre os continentes nos quais foram realizados

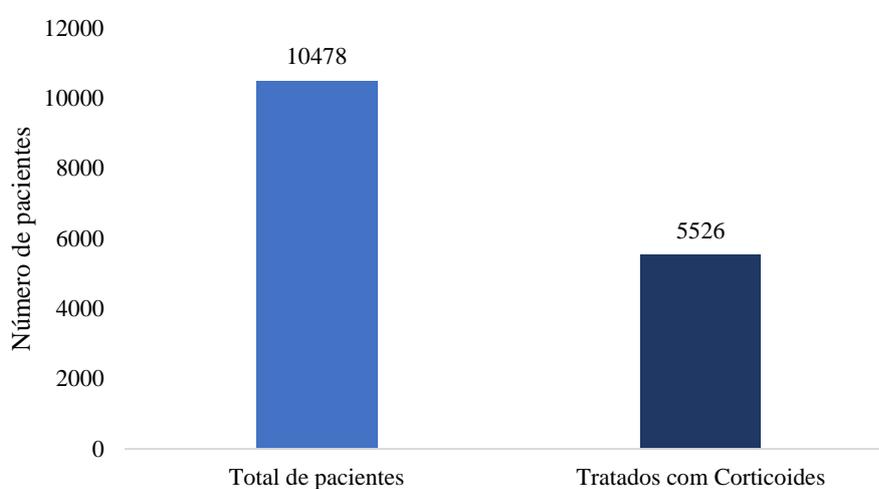


Fonte: Próprio autor (2022)

Os estudos, no total, incluíram 10.478 pacientes diagnosticados com COVID-19 que necessitaram de intervenções em unidades hospitalares. Desses pacientes, 5526 (52,73%) foram tratados com corticoides (Figura 6). A média de idade dos pacientes variou de 48 a 66 anos. Entretanto, um dos estudos selecionados não apresentou a média de idade dos pacientes, não sendo incluído nesta análise. Houve uma maior porcentagem de indivíduos do sexo masculino (aproximadamente 65%), variando de 51% a 90% entre todos os estudos incluídos.

No que se refere a comorbidades pré-existentes, foi observado hipertensão e diabetes em maior porcentagem nos estudos, cerca de 45% e 28%, respectivamente, quando comparado a outras doenças, tais como: doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas e doenças renais. Já em relação aos sinais e sintomas característicos dos pacientes internados com COVID-19, foram descritos a febre (75,25%), tosse (71,77%) e dispneia (48,6%). Entretanto, apenas quatro dos estudos trouxeram informações referente a isso (Apêndice B).

Figura 6 – Relação de pacientes diagnosticados com COVID-19 que utilizam corticoides



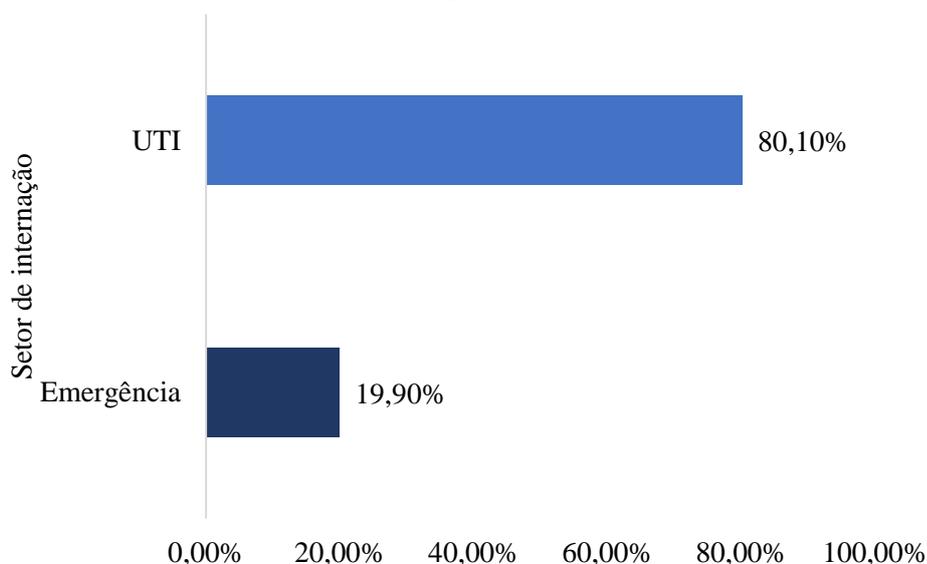
Fonte: Próprio autor (2022)

Um dado importante a ser considerado sobre os estudos é que, além da administração de corticoides, todos os pacientes elegíveis receberam cuidados habituais que variou de acordo com cada instituição, mas, que no geral, incluíram outras classes de medicamentos, tais como: os antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) os antivirais (lopinavir/ritonavir, favipiravir e rituximabe) e antibióticos. Sendo assim, essa pode ser uma das limitações deste trabalho, uma vez que não se sabe com clareza os efeitos (sejam eles benéficos ou não) causados por esses medicamentos em associação aos corticoides. Os dados clínicos gerais dos pacientes estão descritos na íntegra no apêndice B.

4.2 CORTICOIDE NA TERAPIA DA COVID-19

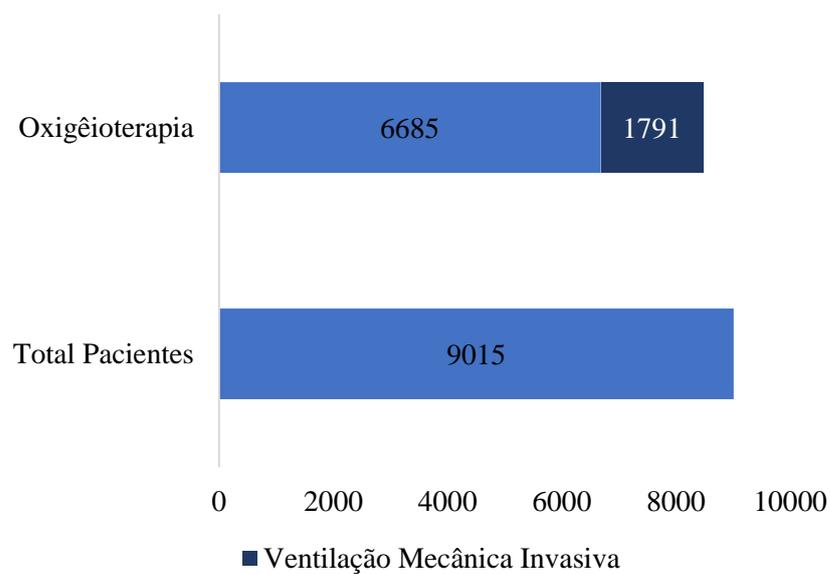
Considerando os 15 estudos selecionados, todos os pacientes que fizeram uso de corticoides foram aqueles que se encontravam em estado moderado a grave da doença, com maior prevalência de pacientes em estado grave. Cerca de 8.393 (80,1%) foram admitidos em unidades de terapia intensiva (Figura 7) e, aproximadamente, 6.685 (70,19%) necessitaram de oxigenioterapia (Figura 8). Entretanto, cinco dos estudos não foram considerados na análise de porcentagem de pacientes que necessitaram de oxigenioterapia, pois os autores apresentaram os resultados em dias ou medianas. Dos pacientes que necessitaram de oxigenioterapia, 1.791 (19,86%) estavam em ventilação mecânica invasiva (Figura 8). Alguns estudos recrutaram pacientes em unidades de emergência e UTI ao mesmo tempo. Os estudos que utilizaram os dois setores, para a análise referente ao setor inicial de admissão dos pacientes, foi considerado o setor de emergência (Figura 7). A média geral de dias de internação foi de aproximadamente 16 dias, variando entre 4 a 28 dias. Os corticoides utilizados nos estudos foram: Metilprednisolona (MP), Dexametasona (DXM) e Hidrocortisona. Sendo a MP o mais utilizado, aparecendo em 8 estudos - seguido de DMX (n = 6) e Hidrocortisona (n = 3) (Figura 9). O tempo de tratamento empregado variou de 3 a 14 dias.

Figura 7 – Porcentagem de pacientes COVID-19 positivos, segundo setor de internação



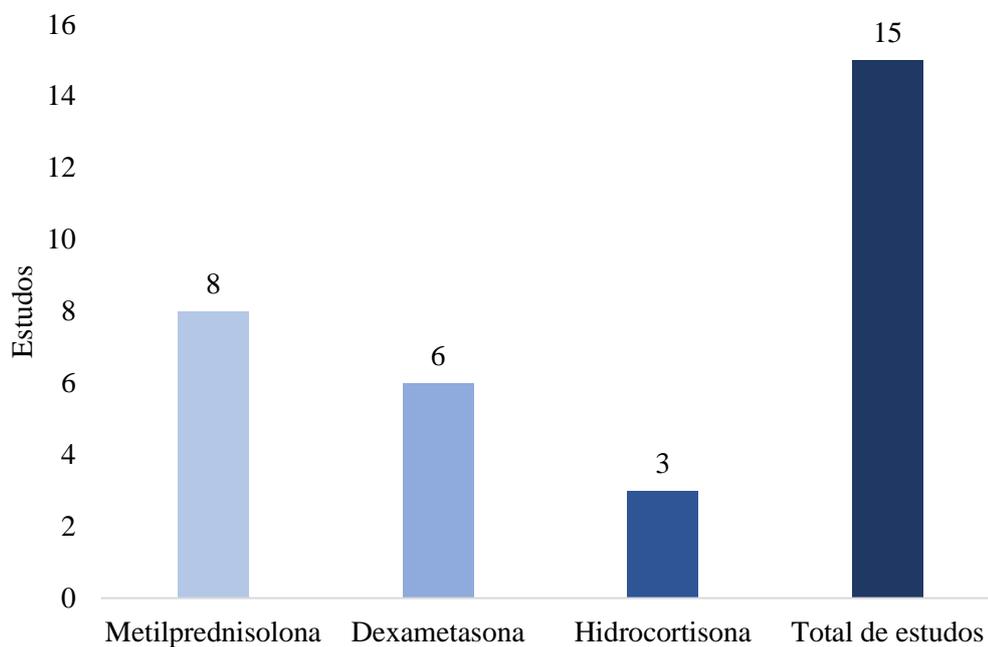
Fonte: Próprio autor (2022)

Figura 8 – Relação de pacientes COVID-19 que necessitaram de oxigenioterapia



Fonte: Próprio autor (2022)

Figura 9 – Distribuição dos corticoides utilizados entre os estudos selecionados



Fonte: Próprio autor (2022)

No início da pandemia do novo coronavírus, havia controvérsias sobre o uso dos corticoides para tratar pacientes com COVID-19, pois, não havia evidências científicas sobre sua eficácia. Além disso, alguns estudos realizados anteriormente à pandemia,

com pacientes de SARS, MERS e Influenza, mostraram resultados negativos sobre a utilização dessa classe de medicamentos em pacientes acometidos por esses agentes etiológicos. Um desses estudos, com 78 pacientes, realizado por Auyeung *et al.* (2004), durante a epidemia de SARS-CoV, na China, mostrou que pacientes que utilizaram corticoides tiveram mais efeitos adversos comparado aqueles que não utilizaram (37,9% vs. 16,7%) – além de tudo, aumentou em 20 vezes mais a necessidade de internação em UTI e mortalidade, independentemente da idade e gravidade da doença (AUYEUNG *et al.*, 2004). Entretanto, vale ressaltar que SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV são fenotipicamente distintos em termos de transmissão, contágio, gravidade e mortalidade, apesar da filogênese próxima (CANO *et al.*, 2020). Além disso, Sahu *et al.* (2020) demonstraram que em pacientes COVID-19 sem necessidade de oxigênio, a terapia com GC estava associada a um risco aumentado de progressão da doença. E a duração média da eliminação viral foi maior no grupo que recebeu GC em comparação com grupo controle 18,9 e 16,5 dias, respectivamente (SAHU *et al.*, 2020).

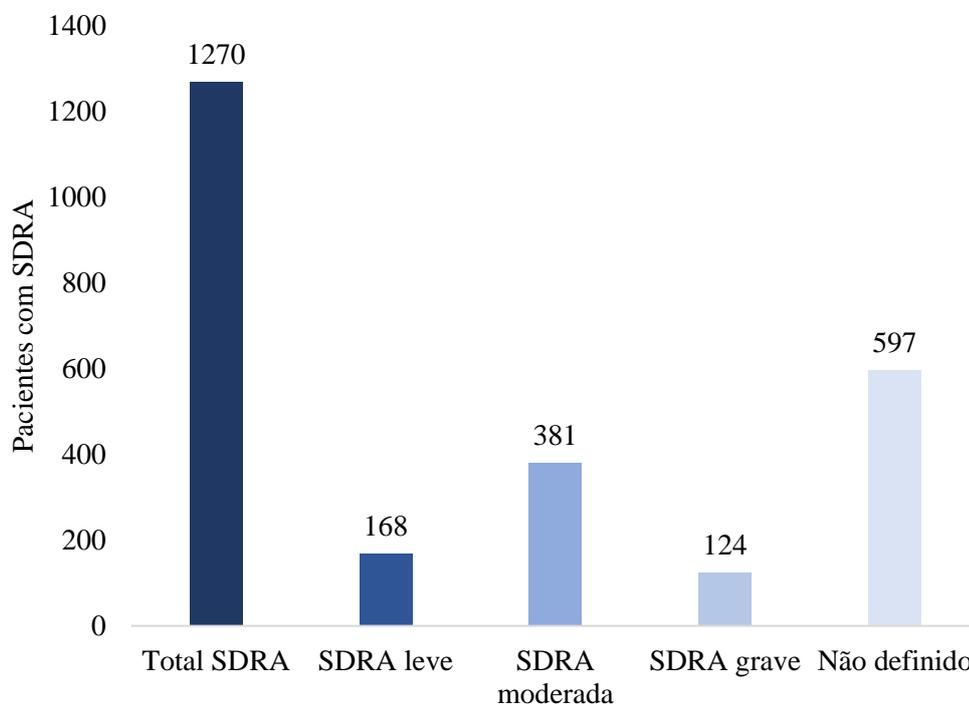
Apesar disso, o uso dessa classe de medicamentos começou a ser considerado com base em outros estudos anteriores que mostraram resultados benéficos em pacientes diagnosticados com quadro de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), uma forma grave de lesão pulmonar, e que pacientes infectados por SARS-CoV-2 podem desenvolver. No ano de 2017, foi publicado por Annane *et al.* (2007), as diretrizes para tratamento com corticoides em pacientes em estado crítico, incluindo aqueles com SDRA. Através de ensaios clínicos randomizados que investigaram Metilprednisolona e Hidrocortisona no tratamento de SDRA por um período de 7 dias. Foi encontrado evidências que o uso desses medicamentos estava relacionado com a redução na duração da ventilação mecânica e melhora da sobrevida.

É possível perceber que ainda há conflitos na literatura, e que a eficácia dessa classe de medicamentos pode variar de acordo com a condição em que o paciente se encontra frente a doença. Com isso, entendendo o real impacto da farmacoterapia com corticoides em pacientes COVID-19, bem como, a gravidade que a mesma pode representar se não utilizada de maneira eficiente, sem dúvida, torna-se uma questão de extrema importância e relevância para equipes multidisciplinares. Neste estudo, as características clínicas, evolução da doença, os resultados a curto prazo de pacientes COVID-19 recebendo tratamento de curta duração de corticoides, são relatados.

Como visto anteriormente, os estudos selecionados para essa revisão recrutaram pacientes em estado grave da doença, apresentando baixa saturação de oxigênio (SpO₂

<95%), ocasionando quadro de hipóxia, necessitando assim, de oxigenioterapia. Logo, o desenvolvimento de SDRA está intimamente relacionado com quadros graves de COVID-19. Para definir a gravidade da SDRA, os autores utilizaram os critérios de Berlin, composto por: 1) início agudo dos sintomas respiratórios; 2) presença de infiltrado bilateral na imagem de tórax; e 3) hipoxemia, classificada em três categorias de gravidade, sendo elas: leve, moderada e grave. Considerando o terceiro critério citado anteriormente, é avaliado a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, que representa a pressão arterial parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio – tendo por finalidade, determinar o índice de oxigenação do paciente. É considerada SDRA leve quando o paciente apresenta a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 201 - 300 mmHg; SDRA moderada 101 - 200 mmHg; SDRA grave ≤ 100 mmHg (VIANA, 2015). Dito isso, a Figura 10 demonstra a quantidade de pacientes que apresentaram algum nível de SDRA ao longo dos estudos selecionados. Nota-se que houve maior incidência de SDRA moderada (381), seguido por leve (168) e grave (124). Vale ressaltar que alguns estudos não especificaram cada estágio, sendo estes, inseridos na coluna de não definidos (Figura 10).

Figura 10 – Relação de pacientes com SDRA, segundo os critérios de Berlin.



Fonte: Próprio autor (2022)

Sabe-se, também, que os biomarcadores inflamatórios elevados são prognósticos de gravidade e mortalidade de pacientes COVID-19. Os pacientes que evoluem para óbito apresentam níveis elevados de proteína C reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), ferritina sérica e IL-6. A elevação exacerbada e descontrolada de citocinas inflamatórias, como IL-6, pode levar à chamada “tempestade de citocinas”, sendo esse, um dos fatores que levam ao quadro de lesão pulmonar e SDRA, comentada anteriormente. Na Tabela 1, os autores mostram que pacientes admitidos em UTI apresentam média de valores elevados de PCR (valor de referência <3,0 mg/L), constatando quadro grave da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, Edalatifar *et al.* (2020), Pinzón *et al.* (2021) e Saeed *et al.* (2022), mostram que pacientes que apresentaram valores elevados de PCR na admissão hospitalar e que foram submetidos a terapia com corticoides, tiveram diminuição significativa no valor desse biomarcador, contribuindo com as evidências de eficácia dos corticoides no prognóstico desses pacientes.

Tabela 1 – Relação dos valores de PCR antes e após administração de corticoides

	Média dos valores PCR (mg/L)	
	Admissão	Pós Corticoide
DEQUIN et al., 2020	154	*
EDALATIFARD et al., 2020	99,1	40,8
HAMED et al., 2021	148,91	*
PINZÓN et al., 2021	11,8	2,85
SAEED et al., 2022	114,8	49,65
WANG et al., 2020	78,9	*
YANG et al., 2020	68	*

* Informação não relatada

Fonte: Próprio autor (2022)

A diminuição significativa nos valores de PCR pode ser explicada, pois os corticoides atuam como imunossupressores de amplo espectro, diminuindo a inflamação e a atividade do sistema imunológico, reduzindo assim, a superprodução de citocinas. Os principais produtores de citocinas pró-inflamatórias que causam tempestades de

citocinas são os mastócitos, que junto com os macrófagos causam superprodução de fatores pró-inflamatórios como IL-1 β , IL-6 e TNF- α e também podem resultar em aglutinação sanguínea e falência de órgãos (YANG *et al.*, 2009). Ao suprimir esse mecanismo, o corticoide pode prevenir condições críticas em pacientes com COVID-19 e reduzir a taxa de mortalidade.

A fim de compreender melhor o uso de corticoides na infecção pelo novo coronavírus, os desfechos clínicos (tempo de internação, necessidade de ventilação mecânica e óbitos) que foram relatados pelos artigos incluídos nesta revisão, foram também avaliados. Os desfechos clínicos encontram-se descritos na íntegra no Apêndice C.

A eficácia do tratamento com corticoides na COVID-19 ainda não está totalmente elucidada. Considerando os estudos selecionados para essa revisão, nota-se que ainda há conflitos na literatura, pois existem fatores que podem interferir de forma positiva ou negativa ao longo do tratamento com essa classe de medicamentos. Desde o início da pandemia, a idade tem sido descrita como o principal determinante do prognóstico em pacientes COVID-19. Estudo realizado por Yang *et al.* (2020), identificou que pacientes >65 anos, com comorbidades pré-existentes, que apresentam alterações nos resultados de exames clínicos, tais como: Creatinina, PCR e IL-6, possuem maiores chances de progressão da doença do estado grave para o crítico. E que o uso de Metilprednisolona foi benéfico, não favorecendo a progressão de pacientes graves para o estado crítico (YANG *et al.*, 2020). Além disso, foi comparado a diferença na eficácia da Metilprednisolona segundo a idade dos pacientes – sendo relatado que, entre os pacientes com COVID-19 grave com idade \geq 65 anos, não houve diferenças estatisticamente significativas na proporção de pacientes que progrediram para doença crítica, bem como, na taxa de mortalidade entre o grupo Metilprednisolona e o grupo não Metilprednisolona (YANG *et al.*, 2020). Além do mais, Angus *et al.* (2020) demonstraram probabilidade de 93% de benefícios utilizando uma dosagem com duração fixa de Hidrocortisona. Entretanto, caiu para 80% de benefício, o uso de doses de ataque, no que diz respeito às chances de melhora do paciente. Assim, é provável que o efeito benéfico dos corticoides na infecção por SARS-CoV-2 grave dependa da escolha da dose certa, no momento e paciente certo.

Como visto anteriormente, pacientes que evoluem para o estado grave da doença possuem grandes chances de desenvolver SDRA, condição essa, associada a alta taxa de mortalidade. Sabemos também que a taxa de mortalidade de pacientes que

desenvolveram o estado grave da doença durante a pandemia da COVID-19 foi elevada. Diante disso, sabendo que corticoides podem contribuir para redução de óbitos, aumentando a sobrevivência dos pacientes internados em estado grave, fica em evidência a importância de compreender os efeitos dessa classe de medicamentos no que se refere à mortalidade.

Lu *et al.* (2020) indicaram que o uso da terapia com corticosteroide em junção ao tratamento antiviral padrão de pacientes gravemente doentes com COVID-19 não aumentou a taxa de mortalidade. Além disso, observaram que o aumento da dosagem de corticoides estava associado ao alto risco de mortalidade. (LU *et al.*, 2020). No estudo de Fadel *et al.* (2021), foi encontrado resultados que mostraram que um período precoce de Metilprednisolona reduziu a mortalidade em relação à administração de corticoide de forma tardia. (FADEL *et al.*, 2021). O maior estudo observacional, RECOVERY, realizado no Reino Unido por Horby *et al.* (2020) também mostrou efeitos significativos sobre a taxa de mortalidade em pacientes em estado grave em uso de ventilação mecânica invasiva. Entretanto, para pacientes que não necessitaram de ventilação mecânica invasiva, o estudo não demonstrou resultados satisfatórios, sugerindo que o uso de corticoides para esse grupo de pacientes não deve ser realizado (HORBY *et al.*, 2020).

De acordo com os dados analisados nos estudos selecionados, observou-se que o uso dos corticoides em pacientes internados em estado grave por COVID-19, resultou na significativa redução da taxa de mortalidade quando comparado ao grupo de pacientes que não fizeram uso dessa classe de medicamentos. Como demonstrado na Tabela 2, a porcentagem de óbitos em pacientes tratados com corticoide variou entre 5,9% a 56,3%, sendo relativamente menor quando comparado ao grupo de cuidados habitual, sem inclusão de corticoides, que variou entre 18,5% a 61,5%. Considerando que a infecção causada por SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada, os potentes efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides podem prevenir ou atenuar esses efeitos deletérios, modulando a liberação de citocinas (VILLAR *et al.*, 2020). Além disso, em pessoas gravemente doentes, a Dexametasona apresenta, relativamente, poucos efeitos adversos (ROCHWERG *et al.*, 2018).

Tabela 2 – Comparação da taxa de mortalidade entre pacientes que foram tratados com corticoides vs cuidados habituais

	Corticoide (n)	Cuidados habituais (n)	Óbitos (n, %)	
			Corticoide	Cuidados habituais
ANGUS et al., 2020	146	101	38 (26%)	34 (33%)
DEQUIN et al., 2020	76	73	11 (14,7%)	20 (27,4%)
EDALATIFARD et al., 2020	34	28	2 (5,9%)	12 (42,9)
FADEL et al., 2020	132	81	18 (13,6%)	21 (26,3%)
HAMED et al., 2021	23	27	1 (4,35%)	5 (18,5%)
HORBY et al., 2021	2.104	4.321	482 (22,9%)	1.110 (25,7%)
TOMAZINI et al., 2020	151	148	85 (56,3%)	91 (61,5%)

Fonte: Próprio autor (2022)

Observou-se, ainda, que o uso precoce de doses baixas ou médias de Metilprednisolona em pacientes com COVID-19 grave, reduziu significativamente a incidência do quadro crítico da doença. Logo, os resultados obtidos nos estudos, consta que o uso de corticoide pode diminuir o risco de progressão da doença grave para crítica em pacientes com COVID-19, aumentando a sobrevida e recuperação dos pacientes, reduzindo assim, a taxa de mortalidade.

Sabemos que os corticosteroides não estão diretamente relacionados ao processo de inibição e replicação do vírus, o seu principal papel é o efeito anti-inflamatório e suprimir a resposta imune (MONTON *et al.*, 1999). No estágio inicial da inflamação, os glicocorticoides reduzem a dilatação capilar, exsudação de células inflamatórias, infiltração de leucócitos e fagocitose. No estágio final, os glicocorticoides podem inibir a proliferação excessiva de capilares e fibroblastos. Além disso, ao vincular-se aos seus receptores, os glicocorticoides inibem a sinalização do fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B) e inibem ainda mais a transcrição e tradução de fatores inflamatórios (CRUZ-TOPETE; A CIDLOWSKI, 2014). Logo, isso explica por que a terapia com corticoides pode ser mais necessária em pacientes gravemente doentes com infecção por coronavírus.

Annane *et al.*, (2002) descobriram que uma terapia de substituição de 7 dias com Hidrocortisona (50 mg de *bolus* intravenoso a cada 6 horas) reduziu significativamente a mortalidade em pacientes com choque séptico, em particular aqueles com insuficiência adrenal relativa. Além disso, entre estes últimos, a terapia corticosteroide reduziu significativamente a mortalidade durante as internações em UTI (ANNANE *et al.* 2002).

Uma preocupação referente a utilização de corticoides, é sobre infecções bacterianas e fúngicas associadas à imunossupressão, o que pode aumentar os riscos de agravamento da doença. No entanto, nos estudos selecionados para essa revisão, foram encontrados resultados positivos quanto a isso. Pois, apesar de alguns estudos relatarem efeitos adversos sobre a utilização de corticoides, não houveram valores significativos, quando comparado aos efeitos benéficos do uso precoce de corticoide, reduzindo o risco de progressão da doença e mortalidade.

Pacientes em estado grave estão mais propensos a necessitar de ventilação mecânica invasiva. Podendo essa, ser uma das maiores problemáticas em relação ao tratamento e prognóstico da COVID-19, uma vez que pacientes internados em UTI e que necessitam de VM, correm mais riscos de desenvolver problemas secundários, tal como pneumonia associada ao ventilador. Horby *et al.*, 2022 também relataram que os pacientes com COVID-19 apresentam um resultado significativamente melhorado com Dexametasona no tratamento de COVID-19 grave que necessitam de oxigenoterapia, em especial, ventilação mecânica. Ainda, Tomazini *et al.* (2020) mostraram que os pacientes que receberam Dexametasona em comparação aos cuidados habituais sozinho, aumentou significativamente o número de dias vivos e livres de ventilação mecânica durante os primeiros 28 dias. Esses estudos citados anteriormente sugeriram que o uso de baixas doses de glicocorticoide foi suficiente para melhorar o prognóstico de pacientes com COVID-19 em ventiladores ou em oxigenoterapia suplementar. Já Maskin *et al.* (2021) demonstraram que o uso de altas doses de Dexametasona diminuiu o tempo de ventilação mecânica dos pacientes estudados, no qual a duração do suporte ventilatório foi de 13 dias a menos para os sobreviventes do grupo de Dexametasona em altas doses. (MASKIN *et al.*, 2021). Sendo esse o primeiro estudo encontrado na literatura que apresenta menor tempo de ventilação mecânica invasiva com doses de Dexametasona superiores às recomendadas. Em oposição, o estudo realizado por Villar *et al.* (2020) com pacientes diagnosticados com SDRA, mostrou uma diferença média de 5,3 dias 14,2 e 19,5 para o grupo tratado com altas doses de Dexametasona,

comparado aos pacientes de cuidados habituais no que se refere a necessidade de ventilação mecânica (VILLAR *et al.*, 2020). Entretanto, o último estudo citado não foi relacionado a pacientes COVID-19, apenas pacientes com SDRA. Dequin *et al.* (2020) que estudaram a utilização da Hidrocortisona em baixas doses, também não obtiveram resultados positivos sobre a diminuição da necessidade de ventilação mecânica. Além disso, de 16 pacientes em cada grupo que não necessitaram de ventilação mecânica invasiva no início do estudo, 8 (50%) no grupo Hidrocortisona e 12 (75%) no grupo de cuidados habituais, necessitaram de intubação subsequente. (DEQUIN *et al.*, 2020). É possível observar que há conflito na literatura quanto a dose dos corticoides no tempo de necessidade de ventilação mecânica. Apesar disso, podemos observar que nos estudos selecionados para essa revisão, o uso de corticoides foi benéfico, diminuindo a necessidade de ventilação mecânica dos pacientes. A Tabela 3 mostra o resultado dos pacientes tratados com corticoides comparado aqueles que receberam apenas os cuidados habituais, sem administração de corticoides. É possível constatar que o grupo corticoide teve uma menor porcentagem de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, comparado ao grupo controle que teve uma maior porcentagem. Apenas um estudo não demonstrou diferença significativa entre os dois grupos. Entretanto esses resultados devem ser bem avaliados, pois há limitações no estudo.

Tabela 3 – Relação entre a necessidade de ventilação mecânica entre pacientes tratados com corticoides vs controle

	VM pós tratamento (n, %)	
	Corticoide	Cuidados habituais
ANGUS <i>et al.</i> , 2020	23 (46%)	37 (77%)
DEQUIN <i>et al.</i> , 2020	17 (22,7%)	17 (23,3%)
FADEL <i>et al.</i> , 2020	38 (28,8%)	36 (44,4%)
HAMED <i>et al.</i> , 2021	2 (8,69%)	9 (33,33%)
HORBY <i>et al.</i> , 2021	110 (6,2%)	298 (8,2%)
PINZÓN <i>et al.</i> , 2021	25 (11,6%)	*

VM: ventilação mecânica; *Informação não relatada

Fonte: Próprio autor (2022)

Uma das maiores preocupações de equipes de saúde está relacionada ao tempo de internação dos pacientes em unidades hospitalares, especialmente, em UTI. Segundo

a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), pacientes que permanecem por mais de 7 dias internados, têm riscos aumentados de desenvolver infecções hospitalares (BRASIL, 2013). Permanecer por mais tempo internado pode elevar a probabilidade de morbimortalidade do paciente, além de aumentar os custos para o sistema de saúde. No início da pandemia, o tempo de internação de pacientes em UTIs teve grande impacto para a saúde da população devido ao aumento exponencial de novos casos, sobretudo, casos graves – o que resultou no colapso de saúde no âmbito público e privado em diversos países ao redor do mundo. Reduzir o número de pacientes e os dias de internação em UTI representa uma intervenção potencial para evitar colapsos do sistema de saúde em momentos de pico da COVID-19. Sabendo disso, torna-se importante o conhecimento sobre o impacto que a farmacoterapia com corticoide pode resultar sobre o tempo de internação em UTI e alta hospitalar dos pacientes. Logo, os resultados obtidos nos artigos selecionados foram avaliados.

Fadel *et al.* (2020) demonstraram que pacientes moderados a grave tratados durante um período curto e precoce com Metilprednisolona, tiveram uma taxa maior de alta da UTI para leitos de emergência. No entanto, a administração de um período de 3 dias de corticoides mais tarde, aproximadamente, 5 dias após a internação, não conferiu o mesmo benefício. (FADEL *et al.*, 2020). Já o estudo realizado por Horby *et al.* (2020) mostra que pacientes tratados com Dexametasona após 7 dias do início dos sintomas tiveram resultados benéficos.

Considerando que o início dos sintomas para o desenvolvimento de SDRA ocorre em média entre 8 a 12 dias. Os achados do presente estudo apoiam que o tempo correto para administração de corticoide, é fundamental. Um curso precoce de corticoide, especificamente Metilprednisolona, no início da dispneia, pode atenuar a progressão para a fase de hiperinflamação, devido ao seu maior volume de distribuição e tendência a ficar retida nos pulmões por mais tempo (LANDOLF *et al.*, 2021).

Considerando os estudos que apresentam informações sobre alta de UTI, bem como, alta geral dos hospitais, a Tabela 4 mostra a comparação entre o número e porcentagem de pacientes que tiveram alta de UTI após o tratamento com corticoides. É possível verificar que pacientes tratados com corticoides apresentaram melhores resultados no que diz respeito à alta de UTI. A porcentagem no grupo corticoide foi superior nos três estudos que apresentaram tal informação. Já em relação a alta hospitalar em dias (Tabela 5), também é possível constatar que houve diminuição significativa do grupo corticosteroide, com média de aproximadamente 9 dias, variando

de 2 a 20 dias, comparado ao grupo de cuidados habituais com média de 11 dias, variando de 2 a 17 dias. Apesar disso, o estudo de Buzon-Martín *et al.* (2021) demonstrou diferença significativa em relação aos dias de internação entre o grupo corticoide e o de cuidados habituais quando comparado aos outros estudos. O grupo corticoide teve mais dias de internação – uma das principais justificativas para tal diferença, pode estar relacionada a média de idade dos pacientes incluídos no estudo, que foi uma das mais altas quando comparado aos outros estudos incluídos nessa revisão. Um dos estudos não apresentou a duração do tempo de internação em dias, não sendo considerado na média. Vale ressaltar que houveram achados discordantes, que podem ser explicados pela natureza observacional dos estudos, heterogeneidade na acuidade do paciente, diferenças de protocolo, com dosagem e duração, e tempo de início da terapia.

Tabela 4 – Comparação da alta de UTI após tratamento com corticoides

Alta UTI pós tratamento (n, %)		
	Corticoide	Cuidados habituais
DEQUIN et al., 2020	43 (57,3%)	32 (43,8%)
FADEL et al., 2020	88 (66,7%)	51 (62,2%)
HORBY et al., 2021	1416 (67,3%)	2748 (63,6%)

Fonte: Próprio autor (2022)

Tabela 5 – Relação da alta hospitalar em dias de pacientes em tratamento com corticoide, comparado aqueles de cuidados habituais

Alta hospitalar (dias)		
	Corticoide	Cuidados habituais
BUZON-MARTÍN et al., 2021	20	13
EDALATIFARD et al., 2020	11	17
FADEL et al., 2020	5	8
HAMED et al., 2021	2	10
MASKIN et al., 2021	17	*
TOMAZINI et al., 2020	2	2
WANG et al., 2020	8	15

Fonte: Próprio autor (2022)

Há muitos anos, sabe-se que medicamentos da classe dos corticoides podem gerar diversos efeitos adversos. Um dos efeitos colaterais apresentados nos estudos, mostra o aumento da glicemia dos pacientes que utilizaram essa classe de medicamentos para tratar casos graves de COVID-19. Considerando que uma das comorbidades de maior prevalência encontrada nos estudos selecionados nesta revisão foi a Diabetes, é possível constatar a delicadeza do uso desse medicamento nos pacientes pertencentes a esse grupo, pois há o risco de agravar sua condição. Logo, é possível notar a importância do uso racional desses medicamentos, avaliando de forma segura o risco/benéfico de seu uso. Além disso, outro efeito colateral relatado por Wang *et al.* (2004), foi relacionado a infecções secundárias. O que pode explicar isso é que infecções secundárias são mais propensas a acontecer em pacientes que fazem uso contínuo dessa classe de medicamentos, devido ao suprimento das células maduras T e B, que são essenciais no combate aos patógenos (FRANCHIMONT *et al.*, 2000). Também interfere nas funções das células NK e dos macrófagos, que atuam como células de defesa do organismo (YANG *et al.*, 2009).

No estudo de Horby *et al.* (2020) houve quatro notificações de reações adversas graves que foram consideradas pelos autores como relacionadas à Dexametasona, sendo duas de hiperglicemia, uma de hemorragia gastrointestinal e uma de psicose (HORBY *et al.*, 2020). Já no estudo de Maskin *et al.* (2021) foram encontrados alguns eventos adversos potencialmente relacionados aos corticosteroides, incluindo infecções nosocomiais, hiperglicemia, fraqueza muscular e delírio. Entretanto, a ocorrência desses problemas não esteve associada ao tratamento com altas doses (MASKIN *et al.*, 2021). Esses efeitos colaterais que foram citados anteriormente, já haviam sido descritos na literatura. Segundo Olefsky *et al.* (1976), os GC diminuem a absorção de glicose e aumentam a produção hepática da mesma, levando a hiperglicemia. Apesar disso, embora a hiperglicemia seja um efeito colateral conhecido dos GC, o desenvolvimento de diabetes em pacientes previamente saudáveis, é incomum (MOGHADAM-KIA; WERTH, 2010). Os corticosteroides têm efeitos catabólicos nos músculos esqueléticos, levando a diminuição da síntese de proteínas musculares e fraqueza muscular. A miopatia geralmente se desenvolve ao longo de várias semanas do uso de GC (MOGHADAM-KIA; WERTH, 2010). Já o mecanismo pelo qual os corticosteroides podem induzir a hemorragia no trato gastrointestinal ainda não foi totalmente estabelecido, entretanto corticosteroides podem prejudicar o reparo tecidual, levando ao atraso na cicatrização de feridas (NARUN *et al.* 2014).

Para além de tudo, vale ressaltar que o uso crônico de corticoides pode provocar supressão da função adrenal, podendo levar alguns meses até que haja a volta do normal funcionamento desse órgão. Com isso, os corticoides devem ser retirados de maneira lenta, a fim de evitar uma insuficiência adrenal aguda (CHAYDHRY; SINGH, 2019). Levando em consideração esses efeitos adversos citados acima em pacientes que utilizam esses medicamentos, faz-se necessário uma avaliação da dosagem correta, tempo de duração do tratamento e desmame ao final do mesmo.

5 CONCLUSÃO

Em conclusão, com base nos dados analisados nesse estudo, e até o presente momento, fica nítido que ainda há controvérsias na literatura a respeito da farmacoterapia com corticoides em pacientes COVID-19 positivos. Ainda assim, há evidências de qualidade que mostram que a utilização de corticoides para tratar pacientes COVID-19 em estado grave, no geral, se faz eficaz e segura.

Ficou constatado, também, que os corticoides quando utilizados com cautela, em especial Metilprednisolona e Dexametasona, tem alto potencial na redução da taxa de mortalidade, tempo de internação em unidades de terapia intensiva, bem como, no aumento da quantidade de dias livres de ventilação mecânica invasiva.

Quanto aos efeitos adversos, a terapia com corticoide nos estudos selecionados, não apresentou esses de forma significativa, sendo a hiperglicemia e infecções secundárias os mais comuns. Porém, de maneira geral, os efeitos benéficos que os corticoides apresentaram se sobressaíram aos efeitos adversos. Entretanto, por tratar-se de pacientes com diferentes históricos clínicos, cada caso deve ser avaliado de forma única.

Em suma, considerando que a chegada das vacinas pode ter mudado o perfil de gravidade da COVID-19 e, também, considerando a alta relevância que o tema possui, fica sugerido que sejam realizados mais ensaios clínicos para concluir de forma mais precisa os efeitos dessa classe de medicamentos sobre a doença, a fim de tornar o seu uso ainda mais seguro, promovendo tratamentos mais eficazes e desfechos favoráveis no prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

ALANAGREH, Lo'ai; ALZOUGHLOOL, Foad; ATOUM, Manar. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. **Pathogens**, Jordânia, v. [S.l], n. [S.l], p. 1-11, 29 abr. 2020.

AUYEUNG, Tung Wai *et al.* The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. **Journal Of Infection**. [S.L], p. 98-102. 05 nov. 2004.

BARNES, Peter J.. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids : molecular mechanisms. **Clinical Science**, London, v. 94, n. , p. 557-572, 01 jun. 1998.

BENFIELD, Thomas *et al.* Improved Survival Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treated With Remdesivir and Dexamethasone. A Nationwide Population-Based Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**. Hvidovre, p. 1-6. 10 jun. 2021.

BJM. **A living WHO guideline on drugs for covid-19**. 2020. Disponível em: A living WHO guideline on drugs for covid-19. Acesso em: 01 mar. 2022.

BONANAD, Clara *et al.* The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. **Jamda**, San Juan, v. 21, p. 915-918, 01 jul. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Ministério da Saúde. **Média de Permanência Geral**. 2013. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/prestadores/E-EFI-05.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL: doença pelo coronavírus covid-19. Doença pelo Coronavírus COVID-19**. 2021. Acesso em: 12 fev. 2022.

BRASIL. Una-Sus. Ministério da Saúde. **Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença**. 2020. Acesso em: 12 fev. 2022.

BRASÍLIA. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Diário**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2020/apresenta-o-coletiva-11-04-2020-17h.pdf/view>. Acesso em: 12 fev. 2022.

CAIN, Derek W.; CIDLOWSKI, John A.. Immune regulation by glucocorticoids. **Nature Reviews Imunologia**, [S.L], v. , n. , p. 1-16, 13 fev. 2017.

CANO, Edison J. et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes. **Chest**. China, p. 119-140. 28 out. 2020.

CARDOZO, Ana Líbia *et al.* Systemic corticosteroids: A review. **Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana**, Rio de Janeiro, v. , n. , p. 35-50, jan. 2007.

CATHCART, Andrea L. *et al.* The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. **Biorxiv**. San Francisco, p. 1-10. 15 dez. 2021.

CDC. **Symptoms of COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Acesso em: 14 fev. 2021.

CRUZ-TOPETE, Diana; CIDLOWSKI, John. John A Cidlowski. Neuroimmunomodulation, Carolina do Norte, v. 22, n. 1-2, p. 20-30, 12 set. 2014.

DELUCIA, Roberto. **Farmacologia Integrada/ uso racional de medicamentos**. 5. ed. São Paulo: [S.L], 2014. 482 p.

DEQUIN, Pierre-François *et al.* Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial. **Jama**. S.L, p. 1298-1306. 2 set. 2020.

DINEEN, Rosemary; STEWART, Paul M.; SHERLOCK, Mark. Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy. **Wiley**, [S.L], v. 90, n. , p. 3-14, 17 ago. 2018.

EDALATIFARD, Maryam *et al.* Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. **Pulmonary Infections**, Irã, v. , n. , p. 1-13, 7 set. 2020.

FADEL, Raef. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. **Clinical Infectious Diseases**, Michigan, v. , n. , p. 2114-2120, 19 maio 2020.

FIOCRUZ. **BOLETIM ESPECIAL**. 2022. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos_2/boletim_covid_2022-balanco_2_anos_pandemia-redb.pdf. Acesso em: 12 fev. 2022.

FEHR, Anthony R.; PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. **Methods In Molecular Biology**. New York, p. 1-23. 2015.

GOTTLIEB, Robert L. *et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. **The New England Journal Of Medicine**. Dallas, p. 305-315. 27 jan. 2022.

HARVAD. **Treatments for COVID-19**: what helps, what doesn't, and what's in the pipeline. 2022. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/treatments-for-covid-19>. Acesso em: 21 fev. 2022.

HORBY, Peter *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **The New England Journal Of Medicine**. England, p. 693-704. 25 fev. 2021.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S.L], v. 395, p. 497-506, 15 fev. 2020.

JIA, Zaixing; GONG, Wenping. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? **Journal Of Korean Medical Science**. S.L, p. 1-11. 21 abr. 2021.

JUBIZ, William; MEIKLE, A. W.. Alterations of Glucocorticoid Actions by Other Drugs and Disease States. **Drugs**, Utah, v. , n. , p. 113-121, ago. 1979.

LAUER, Stephen A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L], v. 172, n. , p. 1-7, 10 mar. 2020.

LU, Roujian *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, London, v. 395, n. [S.L], p. 565-574, fev. 2020.

LU, Xiaofan *et al.* Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Medrxiv*, [s. l], v. , n. , p. 1-11, 11 abr. 2020.

MA, Qiuyue *et al.* Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**. 2021;4(12):e2137257. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.37257

MASKIN, Luis Patricio *et al.* High- Versus Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Randomized Open-Label Clinical Trial. **Journal Of Intensive Care Medicine**, [s. l], v. 37, n. 4, p. 491-499, 29 nov. 2021.

MONTON, C *et al.* Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. **Ers Journal**, Barcelona, v. 14, n. 1, p. 218-220, 28 fev. 1999.

NIH, National Institutes Of Health -. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.** 2022. Disponível em: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2022.

OWEN, Dafydd R. *et al.* An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. **Science**. S.L, p. 1586-1593. 02 nov. 2021.

PARK, Jung Woo *et al.* MRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. **International Journal Of Biological Sciences**, [S.L], v. 17, n. , p. 1446-1460, abr. 2021.

PINZON, Miguel Alejandro. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. **Plos One**, Medellín, p. 1-13, 25 maio 2021.

RANG, H.P. *et al.* **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1939 p.

RECOVERY, Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**. Oxford, p. 1637-1645. 01 maio 2021.

RICHARDSON, Safiya *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **Jama**, New York, v. , n. , p. 1-8, 22 abr. 2020.

ROCHWERG, Bram *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. **BMJ**. S.L, p. 1-14. 04 set. 2020.

ROCHWERG, Bram *et al.* Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Critical Care Medicine**. [S.L], p. 1411-1420. set. 2018.

SAEED, Mohammed Abdel Monem; MOHAMED, Alaa Hussein; OWAYNAT, Ahmed Hassan. Comparison between methylprednisolone infusion and dexamethasone in COVID-19 ARDS mechanically ventilated patients. **The Egyptian Journal Of Internal Medicine**, Heluã, v. [S.L], n. [S.L], p. 2-9, 15 fev. 2022.

SILVA, Daylane Fernandes da; OLIVEIRA, Maria Liz Cunha de (org.). **Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos**. 2020. Disponível em: <http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/661/293>. Acesso em: 09 fev. 2022.

TAY, Matthew Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, [S.l.], v. 20, n. 6, p. 363-374, 28 abr. 2020.

TOMAZINI, Bruno M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. **Jama**, Brasil, v. 324, n. 13, p. 1307-1316, 2 set. 2020.

VILLAR, Jesús *et al.* Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet**. Madrid, p. 1-10. 07 fev. 2020.

WANG, Yin *et al.* A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. **Springer Nature**, Wuhan, v. n. , p. 1-3, 28 abr. 2020.

Weiss SR, Leibowitz JL. **Coronavirus pathogenesis**. *Adv Virus Res*. 2011;81:85-164. doi: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2

WHO. **WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>. Acesso em: 11 fev. 2022.

WHO. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 71**. 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200331-sitrep-71-covid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_8. Acesso em: 11 fev. 2022.

WHO. **Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 February 2022**. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-february-2022>. Acesso em: 11 fev. 2022.

ZHOU, Shuntai *et al.* β -d-N⁴-hydroxycytidine Inhibits SARSCoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. **The Journal Of Infectious Diseases**. Oxford University, p. 415-419. 07 maio 2021.

APÊNDICES

Apêndice A – Informações gerais sobre os estudos selecionados

Autores	País	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes COVID-19 positivos (n)	Pacientes que fizeram uso de corticoides (n) (%)	Média de idade	Pacientes do sexo masculino (%)
ANGUS et al., 2020	EUA	set/20	Estudo multicêntrico, internacional e aberto	403	278 (69%)	59 anos	70%
BUZON-MARTÍN et al., 2021	Espanha	fev/21	Coorte	685	603 (88%)	66 anos	58%
DEQUIN et al., 2020	França	set/20	Ensaio clínico multicentrico, randomizado duplo-cego	149	76 (51%)	62 anos	70%

Autores	País	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes COVID-19 positivos (n)	Pacientes que fizeram uso de corticoides (n) (%)	Média de idade	Pacientes do sexo masculino (%)
EDALATIFARD et al., 2020	Irã	set/20	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado	62	34 (54%)	58 anos	61%
FADEL et al., 2020	EUA	mai/20	Quase-experimental multicêntrico	213	213 (100%)	62 anos	51%
HAMED et al., 2021	Emirados Árabes Unidos	jun/21	Coorte prospectivo com controle retrospectivo	76	49 (64%)	48 anos	85%
HORBY et al., 2021	Reino Unido	fev/21	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto	6425	2104 (33%)	66 anos	64%
LU et al., 2020	China	abr/20	Estudo de coorte retrospectivo	244	151 (62%)	62 anos	52%

Autores	País	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes COVID-19 positivos (n)	Pacientes que fizeram uso de corticoides (n) (%)	Média de idade	Pacientes do sexo masculino (%)
MASKIN et al., 2021	Argentina	nov/21	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto	100	100 (100%)	61 anos	67%
MUNCH et al., 2021	Dinamarca	set/21	Ensaio clínico multicêntrico randomizado	971	971(100%)	65 anos	70%
PINZÓN et al., 2021	Colômbia	mai/21	Coorte ambispectivo	216	216 (100%)	64 anos	58%
SAEED et al., 2022	Egito	fev/22	Coorte prospectivo	414	414 (100%)	*	69%
TOMAZINI et al., 2020	Brasil	set/20	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto	299	151 (50,5%)	60 anos	90%
WANG et al., 2020	China	abr/20	Coorte retrospectivo	46	26 (56%)	54 anos	57%
YANG et al.,2020	China	set/20	Coorte retrospectivo	175		65	60%

*Informação não relatada

Apêndice B – Dados clínicos gerais dos pacientes

Autores	Principais Comorbidades (%)	Principais sinais e sintomas	Tratamento Farmacológico utilizado		Setor de admissão
			Corticoide	Outras classes	
ANGUS et al., 2020	DM 32%; DP 20%; DRC 9,2%	*	Hidrocortisona 6 mg 6/6h por 7 dias	*	UTI
BUZON-MARTÍN et al., 2021	HA 46,71%; DP 77,8%	*	MP	Antivirais e Antibióticos	EMG e UTI ⁺
DEQUIN et al., 2020	DM 18,15%; DP 7,3%	*	Hidrocortisona	Antivirais e Antibióticos	UTI
EDALATIFARD et al., 2020	HA 32,3; DM 35,5%; DR 11,3%	Febre 51,6%; Dispnéia 62,9%; Tosse 61,3%	MP 250 mg/dia por 3 dias	*	UTI
FADEL et al., 2020	HA 74,2%; DM 49,3%; DRC 40%	Febre 70,4%; Tosse 74,2%; Falta de ar 69,5	MP 0,5 a 1 mg/kg por 3 - 7 dias	Antivirais, Antibióticos	EMG e UTI ⁺

Autores	Principais Comorbidades (%)	Principais sinais e sintomas	Tratamento Farmacológico utilizado		Setor de admissão
			Corticoide	Outras classes	
HAMED et al., 2021	HA; DM 34%	Febre 90%; Tosse 77,6%	MP 40 mg 2x ao dia por 7 dias	Antivirais, Antibióticos	UTI
LU et al., 2020	HA 39%; DM 17%;	Febre 90%; Tosse 74%; Dispneia 62%	Hidrocortisona 100 - 500 mg	Antivirais	UTI
HORBY et al., 2021	DM 49%; DC 55%; DP 42%		DMX	Antivirais e Antibióticos	UTI
MASKIN et al., 2021	*	*	DMX 16 mg 1x ao dia por 5 dias e; DMX 8 mg por mais 5 dias; DMX 6 mg 1x ao dia por 10 dias	*	UTI
MUNCH et al., 2021	DM 30,5%; DC 14%; DP 12%	*	DMX 6 mg e 12mg	Antivirais e Antibióticos	UTI e EMG ⁺

Autores	Principais Comorbidades (%)	Principais sinais e sintomas	Tratamento Farmacológico utilizado		Setor de admissão
			Corticoide	Outras classes	
PINZÓN et al., 2021	HA 48,1%; DM 24,1%; Obesidade 9,3%; DRC 9,3% DP 10,6%	*	DMX 6mg por 10 dias e MP 250 a 500 mg por 3 dias + Prednisolona 50mg por 14 dias	Antibióticos e AINEs	EMG e UTI ⁺
SAEED et al., 2022	*	*	MP 2 mg/kg/dia; DMX 6mg por 10 dias	*	UTI
TOMAZINI et al., 2020	HA 60%; DM 37,8%; Obesidade 30,5%	*	Dexametasona 20 mg ou 10 mg por dia durante 5 dias	Antivirais e Antibióticos	UTI
WANG et al., 2020	HA 30%; DM 8,7 %; DC 4,3%; DP 6,5%;	*	MP 1-2 mg/kg/dia por 5-7 dias	Antivirais e Antibióticos	UTI
YANG et al.,2020	HA 29,7%; DM 10,9%; DC 13,7%; DRC 5,7%	*	MP 50/80 mg/dia	Antivirais e antibióticos	UTI

Legenda: * Informações não relatadas

⁺ Admissão em unidades de emergência, bem como, UTI

HA: hipertensão; DM: diabetes; DP: doença pulmonar; DC: doença cardiovascular; DCR: doença renal crônica; MP: Metilprednisolona
DMX: dexametasona; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; UTI: unidades de terapia intensiva

Apêndice C – desfechos

Autores	Necessidade de oxigenioterapia (n, %)		Média tempo de internação (dias)	Desfechos (%)		
	Na admissão	Após tratamento		Óbitos tratamento com corticoide	Óbitos tratamento padrão	
ANGUS et al., 2020		56,75%	*	28%		
BUZON-MARTÍN et al., 2021		15,59%	11 dias	16,56		
DEQUIN et al., 2020		22,70%	21 dias	14,70%	27,4% placebo	
EDALATIFARD et al., 2020	34 (100%)		6 (18,8%)	12 dias	5,90%	42,90%

Autores	Necessidade de oxigenioterapia (n, %)		Média tempo de internação (dias)	Desfechos (%)	
	Na admissão	Após tratamento		Óbitos tratamento com corticoide	Óbitos tratamento padrão
FADEL et al., 2020		7 dias ou 26 (21,7)	5 dias		18 (13%)
HAMED et al., 2021	9 (33,33)		2 (8,69)	21	18,5
HORBY et al., 2021	*		*	28	435%
LU et al., 2020		110 (6,2%)		12	482 (22,9%)
MASKIN et al., 2021	*	15,5 dias	*	28	39 (40%)
MUNCH et al., 2021	21%		*	28 dias	29%

Autores	Necessidade de oxigenioterapia (n, %)		Média tempo de internação (dias)	Desfechos (%)	
	Na admissão	Após tratamento		Óbitos tratamento com corticoide	Óbitos tratamento padrão
PINZÓN et al., 2021		25 (11,6%)	4-5 dias	29 (13,4)	
SAEED et al., 2022		4 dias MP vs 17 dias DMX	8 dias MP vs 20 dias DMX	MP 20,3%; DMX 73,4%	
TOMAZINI et al., 2020		*	7	56,30%	61,50%
WANG et al., 2020	3 ou 11,5%	7 de 20 ou 35%	8 dias vs 15 dias (sem MP)	3 (5,4)	
YANG et al., 2020		*	*	6 (6,7%)	6 (30%)

*Informação não relatada