

Uso de corticosteroides na COVID-19

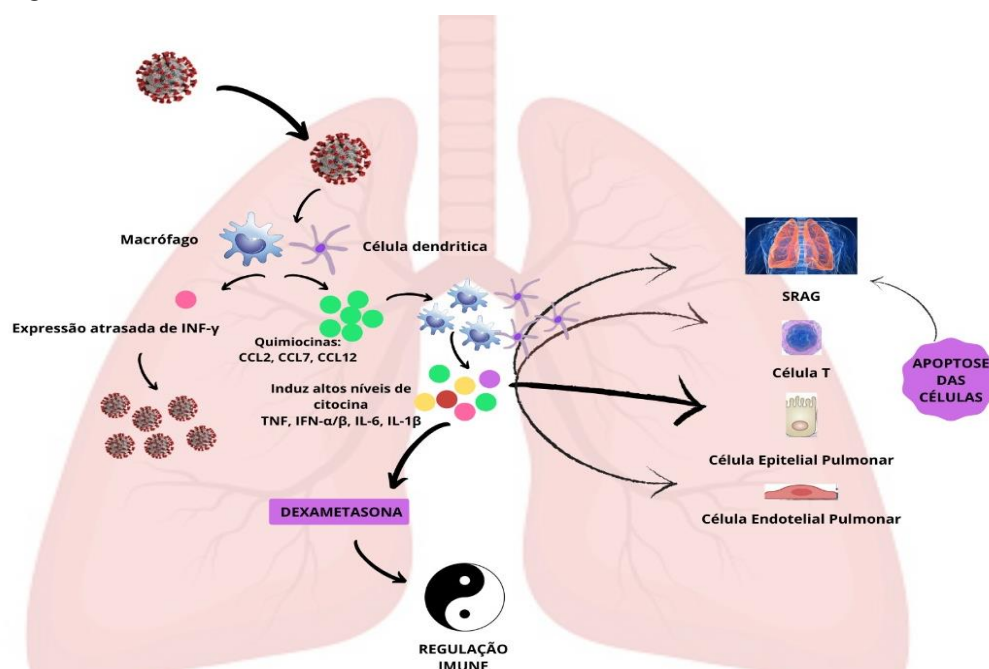
Introdução

A pandemia mundial denominada COVID-19, uma síndrome respiratória associada ao novo coronavírus SARS-CoV-2, tem desafiado a comunidade científica e profissionais de saúde quanto à decisão sobre a melhor terapêutica para limitar ou prevenir a evolução da chamada “tempestade de citocinas” (“cytokine storm”), que é considerada uma das principais causas de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos. Ela desempenha um papel importante no processo de agravamento da doença. Estudos clínicos detectaram uma tempestade de citocinas em pacientes críticos com COVID-19.

Portanto, suprimir efetivamente a tempestade de citocinas é uma maneira importante de evitar a deterioração dos pacientes com infecção por COVID-19 e salvar a vida dos pacientes¹.

A tempestade de citocinas na COVID-19

A tempestade de citocinas é uma complexa reação em cadeia que pode levar a inflamação sistêmica, falência múltipla de órgãos, entre outros. É constantemente associado a uma piora da doença por desencadear um processo inflamatório exagerado.



Fonte: Acervo pessoal – Adaptado de Ye *et al.*, doi: [10.1016/j.jinf.2020.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037)

Essa tempestade é induzida pela ativação de um grande número de células brancas do sangue, tais como, linfócitos B e T, células exterminadoras naturais ou células NK (abreviadas em inglês como “Natural Killer”), macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, monócitos e células residentes do tecido, incluindo células epiteliais e endoteliais. Essas células quando detectam um corpo estranho começam a liberar um alta quantidade de citocinas pró-inflamatórias².

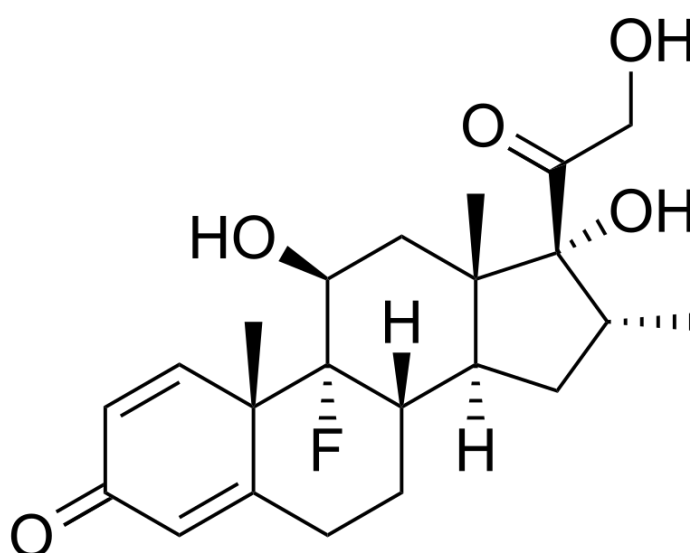
Apesar de muitas células estarem envolvidas na tempestade, as citocinas pró-inflamatórias e a formação de inflamassomas³, complexo proteico oligomérico implicado no sistema imunitário inato, parecem ter um maior papel na patogênese da doença. Em pacientes internados com COVID-19, as citocinas IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (abreviado em inglês como G-CSF), IP-10, MCP-1, proteína inflamatória de macrófagos 1-alfa (abreviado em inglês como MIP-1 α), fator de necrose tumoral alfa (sigla em inglês TNF- α), estão em altos níveis, o que pode levar ao dano dos tecidos adjacentes a onde elas estão, assim como um processo de coagulopatia, ao iniciarem um processo inflamatório agravado².

Além da tempestade de citocinas, a ativação exagerada de proteínas do complemento, moléculas solúveis do sistema imune inato, tais como C3 e C5 e seus fragmentos, C3a e C5a, também são responsáveis por lesões agudas no pulmão².

A dexametasona e o seu uso na COVID-19

Com a realização de estudos clínicos sobre os esquemas terapêuticos para a COVID-19, divulgados entre março e abril de 2020, surgiram maiores evidências que favoreceram os benefícios da corticoterapia para pacientes críticos graves com SDRA em ventilação mecânica⁴⁻⁶.

Mais recentemente foram divulgados os resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado importante, realizado pelo grupo RECOVERY (*Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy*), utilizando a dexametasona, que é um medicamento que pertence à classe dos corticosteroides e sua atuação controla a velocidade da síntese de proteínas virais. O principal efeito é a alteração causada na resposta imunolinfocitária, podendo prevenir ou suprimir os processos inflamatórios, ou seja, pode ser considerado um medicamento de ação anti-inflamatória⁷.



<https://pt.wikipedia.org/wiki/Dexametasona>

O estudo clínico citado acima, que foi realizado no Reino Unido em março de 2020, relata que a dexametasona é o primeiro medicamento utilizado que mostrou redução das mortes por coronavírus. Essa redução, segundo o estudo, ocorre em cerca de um terço nos pacientes que usavam ventiladores respiratórios. O estudo envolveu 2.100 participantes que receberam dexametasona em dose baixa ou moderada (6mg/por dia) durante 10 dias, e estes foram comparados com 4.300 pessoas que não receberam o tratamento padrão para infecção por coronavírus⁷.

O efeito da dexametasona foi mais marcante entre os pacientes graves em utilização de ventiladores. Pacientes que estavam em oxigenoterapia, mas não usavam ventiladores, além da melhora tiveram o risco de morte reduzido em 20%. Não foi observado efeito em pessoas com casos leves de COVID-19 e que não receberam terapia de suporte respiratório⁷.

Após a divulgação dos resultados o Reino Unido autorizou o uso de dexametasona em pacientes hospitalizados por COVID-19 que necessitavam de suporte de oxigênio, incluindo o uso de ventiladores. Dados de ensaios com esteroides realizados durante surtos de síndrome respiratória aguda grave (abreviada em inglês SARS), e síndrome respiratória por coronavírus no Oriente Médio (abreviada em inglês como MERS) foram inconclusivos, e por isso o uso de esteroides para infecções virais como COVID-19 tem sido controverso. Mas tendo em vista a ampla disponibilidade e resultados promissores dos estudos com esteroides em surtos anteriores dessas síndromes, especialistas em doenças infecciosas consideram importante testar o tratamento em um rigoroso ensaio clínico⁷.

O que dizem as evidências anteriores sobre o uso dos corticosteroides

A justificativa para o uso de corticosteroides é diminuir as respostas inflamatórias nos pulmões do hospedeiro, que podem levar a lesão aguda do pulmão e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Entretanto, esse benefício pode ser superado por efeitos adversos, incluindo atraso na depuração viral e aumento do risco de infecção secundária. Apesar da evidência direta de corticosteroides na COVID-19 ser limitada, revisões dos resultados em outras pneumonias virais podem ser úteis nas tomadas de decisão clínica⁸.

Estudos observacionais em pacientes com SARS e MERS não relataram associação dos corticosteroides com sobrevida melhorada, mas demonstraram associação com depuração viral tardia do trato respiratório e altas taxas de complicações, incluindo hiperglicemia, psicose e necrose avascular⁹. Portanto, os possíveis danos e falta de benefício comprovado dos corticosteroides alerta contra seu uso de rotina em pacientes com COVID-19 fora de ensaios clínicos randomizados, a menos que tenha uma indicação concomitante convincente, como exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica, ou choque refratário¹⁰.

O Guideline “BMJ Best practice coronavirus disease 2019 (COVID19)” apresenta a recomendação abaixo sobre o uso de corticosteroides¹¹.

Corticosteroides estão sendo usados em alguns pacientes com COVID-19; no entanto, eles foram considerados ineficazes e não são recomendados^{8,12,13}. Uma metanálise de mais de 5.000 pacientes descobriu que o tratamento com corticosteroides em pacientes com COVID-19 estava associado a permanência hospitalar mais longa e a uma maior taxa de mortalidade¹⁴.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) (assim como apresentado em outras diretrizes internacionais sobre pneumonia) não recomenda rotineiramente corticosteroides sistêmicos para o tratamento de pneumonia viral ou síndrome do desconforto respiratório agudo, a menos que sejam indicados por outro motivo¹⁵.

A Sociedade de Doenças Infecciosas da América é contra o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19, exceto no contexto de um ensaio clínico¹⁴. As diretrizes da “Campanha Sobrevivendo à Sepse” no tratamento de pacientes críticos com COVID-19 sugerem que adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo que estejam recebendo ventilação mecânica devem receber corticosteroides, embora essa recomendação seja baseada em evidências fracas¹⁵.

Os pesquisadores compilaram os resultados de estudos avaliando o impacto do tratamento com corticosteroides em pacientes com comprometimento pulmonar agudo ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) causado por outros coronavírus ou vírus respiratórios. A partir desse estudo foi possível chegar as seguintes afirmações¹⁶:

- Não há estudos confiáveis que tenham avaliado a eficácia e a segurança dos corticosteroides em pacientes com COVID-19.

- Os dados disponíveis de estudos em pacientes afetados por outras infecções virais são contraditórios e, em alguns casos, estão sujeitos a múltiplos vieses, embora muitos enfatizem que o tratamento pode produzir vários efeitos indesejados nos pacientes.

- Apesar desses dados, algumas sociedades científicas definiram situações nas quais usar o tratamento com corticosteroides para aliviar a resposta inflamatória descontrolada causada pelo vírus, embora em nenhum caso haja unanimidade em suas propostas.

Já em outro trabalho realizado com o objetivo de avaliar a eficácia de agentes farmacológicos em adultos com SDRA na mortalidade, ventilação mecânica e aptidão para retornar ao trabalho aos 12 meses, também se verificou a eficácia dos corticosteróides em relação a esses problemas respiratórios¹⁷.

Nessa revisão sistemática, os principais resultados encontrados quando utilizados os corticosteróides versus placebo ou terapia padrão permitiram aos autores concluir que não foi possível encontrar evidências suficientes para determinar com certeza se corticosteróides foram eficazes na redução da mortalidade em pessoas com síndrome do desconforto respiratório agudo, duração da ventilação mecânica ou aumento de dias sem ventilação. Contudo, três estudos aguardando classificação podem alterar as conclusões desta revisão¹⁸.

Em outra revisão sistemática com o objetivo de investigar a eficácia do tratamento com glicocorticóides em pacientes com COVID-19, os resultados foram¹⁹:

- Dois estudos relataram achados negativos, ou seja, corticosteróides tiveram um impacto prejudicial nos resultados clínicos.
- Um estudo não relatou associação significativa entre o uso de corticosteróides e os resultados clínicos.
- Um estudo, realizado em 201 participantes com diferentes estágios de pneumonia devido a COVID-19, descobriu que, em formas mais graves, o uso de metilprednisolona reduzia significativamente o risco de morte em 62%.

Conclusão

Até o presente momento, não é recomendado o uso rotineiro de corticosteróides no tratamento da COVID-19, pois, não há comprovação de eficácia e segurança na prevenção e nem em tratamento de casos leves a moderados. Somado a isso tem que se observar com atenção a ocorrência dos possíveis efeitos adversos causados pelo uso dos corticóides que podem atrasar na eliminação total vírus e aumentar o tempo necessário para recuperação do paciente.

Referências

1. YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. **Journal of infection**, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.
2. AZKUR, Ahmet Kursat et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy**, 2020.
3. SCHRODER, Kate; TSCHOPP, Jurg. The inflammasomes. **cell**, v. 140, n. 6, p. 821-832, 2010.
4. 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**, v. 51, n. 2, p. 98-102, 2005.
5. HO, James C. et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 168, n. 12, p. 1449-1456, 2003.
6. YAM, Loretta Yin-Chun et al. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. **Journal of Infection**, v. 54, n. 1, p. 28-39, 2007.
7. RECOVERY Trial (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) – Reg. ISRCTN50189673 – Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/>
8. RUSSELL, Clark D.; MILLAR, Jonathan E.; BAILLIE, J. Kenneth. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 473-475, 2020.
9. ARABI, Yaseen M. et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 197, n. 6, p. 757-767, 2018.

10. SANDERS, James M. et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **Jama**, v. 323, n. 18, p. 1824-1836, 2020.
11. BMJ Best Practice Coronavirus disease 2019 (COVID-19) May 18, BMJ Publishing Group Ltd 2020.
12. HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
13. ZHA, Lei et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Medical Journal of Australia**, v. 212, n. 9, p. 416-420, 2020.
14. YANG, Zhenwei et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, 2020.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020**. World Health Organization, 2020.
16. BHIMRAJ, Adarsh et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 2020.
17. <https://es.cochrane.org/es/%C2%BFest%C3%A1-justificado-el-uso-de-corticoesteroides-en-el-manejo-de-pacientes-con-covid-19>
18. LEWIS, Sharon R. et al. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2019.
19. VERONESE, Nicola et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: A systematic review of the literature. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 170, 2020.

Equipe

Estagiárias – CIM/UFC:

- Ana Caroline Moreno
- Bárbara Luiza Dantas Costa
- Clara Beatriz Abreu Lira
- Letícia Gois Cabral

Farm. Msc. Ana Cláudia de Brito Passos

Profa. Dra. Mirian Parente Monteiro