

## **Corticosteroides como terapêutica para covid-19: uma revisão de literatura**

### **Corticosteroides as a therapeutic for covid-19: a review of the literature**

DOI:10.34119/bjhrv4n4-154

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 04/08/2021

#### **Bárbara Queiroz de Figueiredo**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Rua Major Gote, 808 – Bairro: Caiçaras – Cidade: Patos de Minas  
E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

#### **Gabriel Maicow Silva Alcantara**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Rua Major Gote, 808 – Bairro: Caiçaras – Cidade: Patos de Minas  
E-mail: gabriel.alcantara.med@gmail.com

#### **Heloisa Silveira Moreira**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Rua Major Gote, 808 – Bairro: Caiçaras – Cidade: Patos de Minas  
E-mail: heloisamoreira1707@unipam.edu.br

#### **Matheus Magalhães Sousa**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Rua Major Gote, 808 – Bairro: Caiçaras – Cidade: Patos de Minas  
E-mail: matheusms@unipam.edu.br

#### **Paula Caroline Assunção e Silva**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Rua Major Gote, 808 – Bairro: Caiçaras – Cidade: Patos de Minas  
E-mail: paulacaroline1@unipam.edu.br

#### **Rayane Cristina Neves Dias Silvano**

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Rua Major Gote, 808 – Bairro: Caiçaras – Cidade: Patos de Minas  
E-mail: rayanejk@hotmail.com

**Natália Filardi Tafuri**

Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM  
Rua Major Gote, 808 – Bairro: Caiçaras – Cidade: Patos de Minas  
E-mail: nataliaft@unipam.edu.br

**RESUMO**

Investigar as evidências científicas no contexto atual sobre o uso de corticosteroides para tratamento contra a Covid-19. Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que busca evidências sobre o uso de corticosteroides no combate a Covid-19. A pesquisa foi realizada por meio de bases de dados PubMed, MEDLINE, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS e EBSCO. Tendo como critérios de inclusão, os artigos originais que abordam a relação corticosteroides e a Covid-19 no período de 2020 a 2021. Dessa maneira, totalizaram-se 27 produções científicas para a revisão integrativa da literatura. O uso adequado de corticosteroides foi associado a uma redução de mortalidade e da internação de pacientes infectados pelo SARS-CoV2, sendo preferível a utilização em um curto prazo, para assim, diminuir a necessidade de oxigenoterapia. Em contrapartida, com a introdução precoce do fármaco, implica na inibição da cascata inflamatória que pode ocasionar à insuficiência respiratória e consequentemente, ao aumento das evoluções para UTI e para o suporte ventilatório. Tais medicamentos, não são recomendados corriqueiramente para Covid-19 sem indicação de alternativa. Com isso, não devem ser administrados em indivíduos que não requerem suplementação de oxigênio. Os corticosteroides, portanto, precisam ser usados com cautela, considerando a relação risco-benefício, como uma abordagem terapêutica de curto prazo, para apresentarem evidências de sobrevivência. No entanto, o uso prolongado de esteroides pode ser prejudicial, assim como, não obtêm indícios de que o manejo a longo prazo aos infectados por Covid-19 previnem o paciente de não evoluir para complicações.

**Palavras-chave:** Corticosteroides, Covid-19, Uso Terapêutico.

**ABSTRACT**

To investigate the scientific evidence in the current context on the use of corticosteroids for treatment against Covid-19. This is a descriptive research of the integrative literature review type, which seeks evidence on the use of corticosteroids in combating Covid-19. The search was performed using PubMed, MEDLINE, Scielo, CDSR, Google Scholar, BVS and EBSCO databases. The inclusion criteria were original articles that address the relationship between corticosteroids and Covid-19 in the period from 2020 to 2021. Thus, there were 27 scientific productions for the integrative literature review. Appropriate use of corticosteroids was associated with a reduction in mortality and hospitalization of patients infected with SARS-CoV2, with short-term use being preferable, in order to reduce the need for oxygen therapy. On the other hand, with the early introduction of the drug, it implies the inhibition of the inflammatory cascade that can lead to respiratory failure and, consequently, to an increase in progression to ICU and ventilatory support. Such medications are not routinely recommended for Covid-19 with no indication of an alternative. Therefore, they should not be administered to individuals who do not require oxygen supplementation. Corticosteroids, therefore, need to be used with caution, considering the risk-benefit ratio, as a short-term therapeutic approach, to show evidence of survival. However, the prolonged use of steroids can be harmful, and there is no evidence that the long-term management of those infected with Covid-19 prevents the patient from progressing to complications.

**Keywords:** Corticosteroids, Covid-19, Therapeutic Use.

## 1 INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides são medicamentos amplamente utilizados por várias especialidades médicas no tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas. Fisiologicamente, são produzidos pela glândula suprarrenal, que anatomicamente é dividida em córtex e medula. A medula secreta epinefrina, ao passo que o córtex, secreta dois tipos de corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides). A regulação da síntese e, conseqüentemente, dos níveis circulantes de corticosteroides é feita por meio do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e em condições fisiológicas, os níveis hormonais variam ao longo do dia, com altos níveis durante os períodos de maior atividade diária, tendo o seu pico correspondente ao início do período de atividades (WHALEN et al., 2016).

A ação anti-inflamatória dos corticosteroides está relacionada ao aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e diminuição das citocinas pró-inflamatórias, redução da inflamação ao inibir a produção de prostaglandinas e leucotrienos, aumento da contagem de neutrófilos, plaquetas e hemácias, entre outros efeitos. Essa ação é explorada pelo uso de análogos sintéticos de glicocorticoides, como a prednisona, no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, de forma relevante no tratamento de doenças respiratórias (MOLINA, 2021).

Os corticosteroides são drogas imunomoduladoras potentes que podem, por meio de efeitos genômicos e não genômicos, ajudar a prevenir ou atenuar o estado de hiperinflamação que caracterizou infecções graves por SARS-CoV-2. No início da pandemia da doença coronavírus em 2019 (Covid-19), as orientações sobre corticosteroides eram variadas. Embora os primeiros dados de observação da China sugerissem um benefício potencial de mortalidade desses pacientes, estudos anteriores de corticosteroides em outras pneumonias virais, especialmente a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), encontraram uma associação com atraso eliminação viral e preocupações reforçadas de que os corticosteroides podem prejudicar a resposta do hospedeiro ao SARS-CoV-2. (PRESCOTT et al., 2020).

Nesse contexto, em função dos efeitos anti-inflamatórios, os corticosteroides se mostram medicamentos importantes e muitas vezes essenciais, para um tratamento

adequado nas doenças pulmonares, sendo frequentemente utilizados e testados em diferentes cenários patológicos (TONGYOO, et al., 2016). Sendo assim, haja vista a complexidade farmacológica e clínica dos corticosteroides, o presente estudo tem como objetivo, por meio de Revisão de Literatura, investigar as evidências atuais sobre seu uso para tratamento contra a Covid-19.

## 2 METODOLOGIA

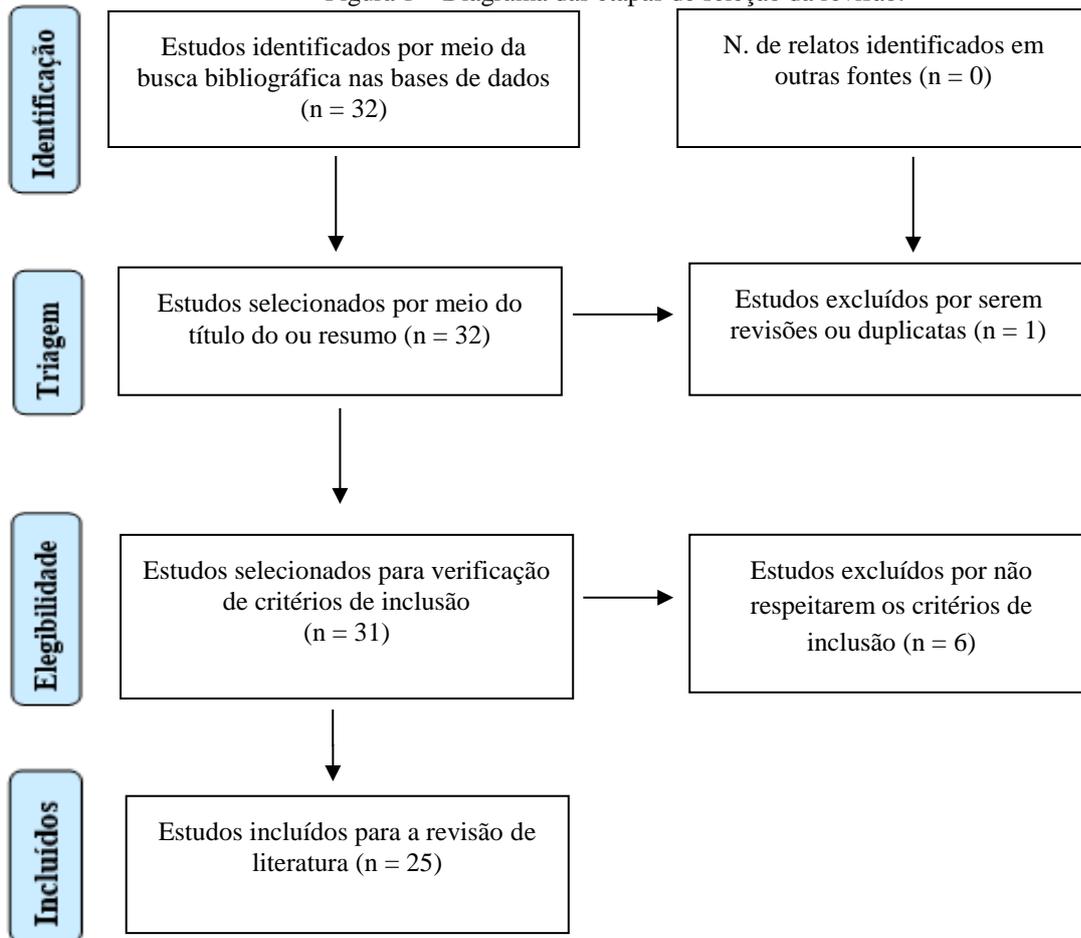
Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, que buscou responder quais as evidências sobre o uso de corticosteroides no tratamento para Covid-19. A pesquisa foi realizada através do acesso online nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, nos meses de abril a junho de 2021.

Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: “corticosteroids”, “Covid-19”, “Acute respiratory distress syndrome (ARDS)”, “Coronavírus”, e em português: “Corticosteroides”, “Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)”, “Covid-19”, “Coronavírus”, “Sars-Cov-2”.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2020 a 2021, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês ou português, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não relacionassem a utilização de corticosteroides para o tratamento contra a Covid-19.

A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Após leitura criteriosa das publicações, 6 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 25 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima. Após esta seleção, filtraram-se por artigos dos últimos dois anos e por artigos em línguas portuguesa e inglesa.

Figura 1 – Diagrama das etapas de seleção da revisão.



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção dos artigos por meio dos critérios de inclusão e de exclusão, elaborou-se uma tabela (Tabela 1) contendo as principais informações sobre as evidências sobre o uso de corticosteroides para tratamento contra a Covid-19, baseada nos diversos artigos analisados e no ano de publicação.

A análise permitiu a percepção de que os corticosteroides são fármacos muito utilizados na prática clínica e que seu uso na terapêutica contra Covid-19, assim como em outras doenças pulmonares, ainda é controverso, e que seu uso deve ser pautado em análise terapêutica singular e com base nas evidências clínicas mais recentes.

Tabela 1: Estudos utilizados na Revisão Integrativa e achados principais.

AUTOR	ANO	ACHADOS PRINCIPAIS
VERONESE, N., <i>et al.</i>	2020	A literatura disponível até o momento não incentiva totalmente o uso rotineiro de corticosteroides na Covid-19, mas alguns achados sugerem que a metilprednisolona pode reduzir a taxa de mortalidade nas formas mais graves dessa condição, como na síndrome respiratória.
SHANG, L., <i>et al.</i>	2020	O tratamento com corticosteroides é uma faca de dois gumes. De acordo com o consenso dos especialistas, o estudo opõe-se ao uso liberal de corticosteroides e recomenda-se cursos curtos de corticosteroides em dose baixa a moderada, usados com prudência, para pacientes criticamente enfermos com pneumonia de 2019-nCoV.
RUSSELL, C. D., <i>et al.</i>	2020	No geral, não existe uma razão única para esperar que os pacientes com infecção por 2019-nCoV se beneficiem dos corticosteroides, e eles podem ter maior probabilidade de serem prejudicados com esse tratamento. Concluiu-se que o tratamento com corticosteroides não deve ser usado para o tratamento de lesão pulmonar induzida por n-CoV 2019 ou choque fora de um ensaio clínico.
HORBY, P., <i>et al.</i>	2021	Em uma análise de subgrupo pré-especificada, os pacientes infectados por Covid-19 que receberam corticosteroides mais de sete dias após o início dos sintomas reduziram a mortalidade em 28 dias, mas não houve diferença significativa na mortalidade para o subgrupo de pacientes que receberam esteroides em ou antes de sete dias após o início dos sintomas.
FRANÇOIS, P. D., <i>et al.</i>	2020	Pacientes gravemente enfermos com Covid-19 e insuficiência respiratória aguda, a hidrocortisona em baixa dose, em comparação com o placebo, não reduziu significativamente a falha do tratamento (definida como morte ou suporte respiratório persistente) no dia 21. No entanto, o estudo foi interrompido precoce e provavelmente foi insuficiente para encontrar uma diferença estatística e clinicamente importante no resultado primário.
ZHIKANG, Y., <i>et al.</i>	2020	Os corticosteroides podem reduzir a mortalidade em pacientes com Covid-19 e síndrome respiratória aguda (SDRA). Para pacientes com Covid-19 grave, mas sem SDRA, as evidências sobre o benefício de diferentes corpos de evidência são inconsistentes e de qualidade muito baixa.
CHENG, W., <i>et al.</i>	2020	Os achados do estudo indicam que a corticoterapia não é altamente eficaz, mas parece melhorar o prognóstico e promover a recuperação clínica em pacientes com Covid-19 grave.
TOMAZINI, B. M., <i>et al.</i>	2020	Há controvérsias em relação a eficácia da corticoterapia em Covid-19. A literatura sugere potencial benefício da administração precoce nos casos mais graves, com possível influência no desfecho, dependendo da causa da SDRA (pneumonia bacteriana versus viral, SDRA primária versus secundária).
CARVALHO, J. C., <i>et al.</i>	2020	O uso de corticosteroides sistêmicos na Covid-19 foi desencorajado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), após surgirem estudos que sugeriram que o seu uso resultou num aumento da replicação viral, dificultou a eliminação do vírus e exacerbou sintomas. Porém, evidências posteriores sugerem efeito benéfico da medicação na fase aguda da doença e por um curto período de tempo.
HAYTHAM, T., <i>et al.</i>	2020	Nesta revisão sistemática, a partir de julho de 2020, evidências cumulativas heterogêneas e de baixa certeza com base em estudos observacionais e um estudo clínico randomizado (RCT) sugerem que corticosteroides (CST) não foi associada à redução na mortalidade de curto prazo, mas possivelmente com um atraso na eliminação viral em pacientes hospitalizados com Covid-19 de diferentes gravidades.

KUMAR, K., <i>et al.</i>	2020	A decisão de tratar um asmático infectado com SARS-CoV-2 requer consideração cuidadosa em uma base “por paciente”, de acordo com o grau de inflamação.
COLPANI, V., <i>et al.</i>	2020	Os corticosteroides de rotina devem ser evitados no tratamento para a Covid-19, a menos que sejam indicados por outro motivo ou sob estudo randomizado.
SIQUEIRA, L. O., <i>et al.</i>	2020	Corticoides demonstram possíveis benefícios no tratamento da Covid-19, como o alívio dos sintomas e restauração da homeostasia tecidual nos pacientes infectados, em que a resposta inflamatória é excessiva e prolongada.
YANG, L., <i>et al.</i>	2020	Entre os pacientes com Covid-19 com progressão radiológica acentuada, os corticosteroides em dose baixa a moderada de curto prazo podem beneficiar os pacientes com níveis de LDH inferiores a duas vezes o LSN, que podem estar na fase inicial de inflamação excessiva. Com uma avaliação radiográfica rigorosa e monitoramento de LDH, os médicos seriam capazes de identificar mais pacientes na janela terapêutica e aplicar corticosteroides a tempo de prevenir a progressão da doença.
ANNANE, D.	2021	Enquanto os dados de coortes observacionais foram inconclusivos, os dados de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas de alta qualidade e meta-análises apoiam fortemente o uso de corticosteroides em pacientes com Covid-19 que requerem suporte de oxigênio.
HASAN, S. S., <i>et al.</i>	2020	O uso de corticosteroides inalatórios em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) sem Covid-19, o benefício da terapia com base nas respectivas diretrizes supera o risco suspeito de infecção respiratória. Já em pacientes com asma e DPOC infectados por Covid-19, o uso é desencorajado pela OMS, sendo que deve ser considerado com base na gravidade da doença.
FADEL, R., <i>et al.</i>	2020	A redução na transferência para a UTI e na necessidade de ventilação mecânica representa uma intervenção potencial para reduzir a utilização de cuidados intensivos durante a pandemia de Covid-19, e a redução média da permanência hospitalar em 3 dias observada com o uso de corticosteroides pode impactar positivamente a capacidade do hospital durante o pico de Covid-19.
PRESCOTT, H. C., <i>et al.</i>	2020	A associação entre a administração de corticosteroides para pacientes infectados por Covid-19 e a mortalidade reduzida foi semelhante para dexametasona e hidrocortisona, sugerindo que o benefício é um efeito geral de classe de glicocorticoides e não específicos para qualquer corticoide particular. Os corticosteroides também parecem estar associados ao benefício para pacientes criticamente enfermos que estejam em tratamento com oxigênio.
GYANSHANKAR, P. M., <i>et al.</i>	2021	Não há evidências que apoiem o uso a longo prazo de esteroides em pacientes com Covid-19 para prevenir sequelas adversas potenciais, como fibrose pulmonar. Pelo contrário, um curso prolongado de esteroides pode ser prejudicial.
MATTHAY, M. A., <i>et al.</i>	2020	Pacientes com pneumonia Covid-19 moderada a grave têm probabilidade de se beneficiar de dose de tratamento com corticosteroides quando administrado relativamente tarde no curso da doença, principalmente quando estão sob uso de ventilação mecânica.
FALAVIGNA, M., <i>et al.</i>	2020	O uso de corticosteroides para tratamento contra a Covid-19 deve ser evitado nos primeiros 7 a 10 dias do início dos sintomas, momento no qual a resposta viral é mais relevante, havendo evidências de que corticosteroides podem retardar a negatificação viral.

LIU, J., <i>et al.</i>	2020	A administração de corticosteroides em SDRA grave relacionada a Covid-19 está associada ao aumento de 28 dias na internação, mortalidade e depuração tardia do RNA do SARS-CoV-2.
ANDRADE, K. R. C., <i>et al.</i>	2020	O uso de corticosteroides para pacientes com Covid-19 não pode ser indicado com base em dados observacionais. Tanto o CDC quanto a OMS acreditam que o uso de corticosteroides só deve ser indicado quando houver choque séptico, exacerbação da asma ou DPOC. Sendo assim, o uso de corticosteroides permanece um ponto controverso.
DEREK, C., <i>et al.</i>	2020	Os principais achados deste estudo foram uma probabilidade de 93% de benefício para pacientes acometidos por Covid-19 de uma dosagem de hidrocortisona de duração fixa e uma probabilidade de 80% de benefício de uma dosagem de hidrocortisona dependente de choque, em comparação com nenhuma hidrocortisona, no que diz respeito às chances de melhora em dias sem suporte de órgãos em até 21 dias.
RODRIGUEZ, E. D. M., <i>et al.</i>	2020	Corticosteroides parenterais reduzem a mortalidade em pacientes com Covid-19 grave e SDRA.

Fonte: Autoria Própria, 2021.

Segundo Matthay, et al. (2020), embora os corticosteroides amorteçam o sistema imunológico desregulado e às vezes são prescritos como um tratamento adjuvante para pneumonia, sua eficácia no tratamento da Covid-19 permanece controversa. Sendo assim, é necessário que os riscos e benefícios potenciais sejam cuidadosamente ponderados em cada situação, e recomenda-se que os corticosteroides não sejam utilizados na lesão pulmonar induzido por SARS-CoV-2 fora de um ensaio clínico sendo que a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere que, dada a falta de eficácia e os possíveis danos, os corticoides de rotina devem ser evitados, a menos que sejam indicados por outro motivo como exacerbação da asma ou DPOC, choque séptico devendo ser analisado risco e benefício para pacientes de forma individual (COLPANI, et al., 2020).

De acordo com Russell, et al. (2020), não existem dados clínicos suficientes para indicar que o benefício líquido é derivado de corticosteroides no tratamento de infecção respiratória devido ao SARS-CoV, sendo que, assim, corticosteroides não são recomendados rotineiramente em pacientes com COVID-19 sem indicação alternativa ou presença de SDRA, sendo o uso de corticosteroides em doenças respiratórias virais anteriores demonstrativos de atraso na depuração viral e aumento da mortalidade. Ademais, segundo revisão literária de Veronese, et al. (2020), dois estudos relataram resultados negativos em relação ao uso de corticosteroides em pacientes com Covid-19, ou seja, os corticosteroides tiveram um impacto prejudicial nos desfechos clínicos. Um estudo não relatou associação significativa entre o uso de corticosteroides e desfechos clínicos. Por outro lado, um estudo concluiu que a metilprednisolona estava associada a

uma redução significativa da mortalidade em pacientes com pneumonia por Covid-19 que desenvolveram síndrome respiratória. Ademais, um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo comparou o tratamento precoce com hidrocortisona (antes do sétimo dia da doença) com um placebo e descobriu que a terapia precoce com hidrocortisona estava associada a uma carga viral plasmática subsequente mais elevada.

Ainda sobre a metilprednisolona, de acordo com estudo de Andrade, et al. (2020), em quatro coortes retrospectivas analisadas, o tempo para melhora dos sintomas foi menor no grupo que recebeu metilprednisolona do que no grupo que não recebeu o tratamento, bem como mostrou uma taxa de mortalidade maior para pacientes com Covid-19 que receberam corticosteroides do que no grupo de pacientes que não receberam. Em pacientes com MERS-CoV, a taxa de mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica invasiva foram maiores no grupo que recebeu corticosteroides do que no grupo controle, já pacientes com SARS-CoV que receberam corticosteroides tiveram uma chance 20,7 vezes maior de serem admitidos.

De acordo com hipótese de Fadel, et al. (2020), os corticosteroides precoces iriam combater a cascata inflamatória que levaria à insuficiência respiratória, ao aumento do atendimento na UTI e de ventilação mecânica. Sendo assim, notou-se que um curto curso precoce de metilprednisolona em pacientes com Covid-19 moderado a grave reduziu o aumento do atendimento e melhorou os resultados clínicos. Além disso, os pacientes hospitalizados com Covid-19 moderado a grave que receberam um curso curto precoce de metilprednisolona tiveram uma taxa reduzida do desfecho primário composto de morte, transferência de UTI e ventilação mecânica, com um número necessário para tratar 8 para evitar a transferência de 1 paciente para ventilação mecânica.

As evidências existentes são inconclusivas e mesmo revisões sistemáticas e metanálises sobre este tópico chegam a conclusões diferentes. De acordo com o consenso de dos especialistas citados no estudo, os princípios a seguir devem ser seguidos ao decidir a terapia por corticosteroides: os benefícios e os danos devem ser cuidadosamente pesados antes de usar corticoesteroides; corticoesteroides devem ser usados com prudência em pacientes gravemente enfermos com 2019-nCoV pneumonia; para pacientes com hipoxemia devido a doenças subjacentes ou que usam corticosteroides regularmente para doenças crônicas, o uso posterior dos corticosteroides devem ser cautelosos; e a dosagem deve ser baixa a moderado ( $\leq 0,5-1$  mg / kg por dia metilprednisolona ou equivalente) e a duração deve ser curta ( $\leq 7$  dias). O uso adequado de corticosteroides foi associado a uma redução de mortalidade e encurtamento do

período de internação de pacientes criticamente enfermos com SARS-Cov-2, sem causar danos secundários, infecções e outras complicações (SHANG, et al., 2020).

Tomazini, et al. (2020), descrevem que a fase inicial da síndrome respiratória (SDRA) provavelmente coincide com uma fase tardia no processo patológico, o que poderia reduzir o risco de aumento da replicação viral induzido pelos corticosteroides. Alguns estudos demonstraram que, para formas graves de Covid-19, desde que os corticosteroides sistêmicos sejam utilizados na fase aguda da doença e durante um curto período de tempo, diminuem a necessidade de oxigenoterapia, melhoram os achados radiológicos e diminuem a mortalidade, outros indicam que os corticosteroides inalados aumentam o número de infecções do trato superior (CARVALHO, et al., 2020). Apesar da baixa qualidade das evidências encontradas, os autores concluem que os corticoides no tratamento da Covid-19 não são indicados para pacientes com sintomas leves, e doses moderadas podem ser utilizadas em pacientes com condições severas para suprimir a resposta imune e reduzir os sintomas (SIQUEIRA, et al., 2020).

O uso de corticosteroides em pacientes infectados por SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV, embora não melhore a sobrevivência, não reduza a permanência hospital, a necessidade de internação em UTI ou uso de ventilação mecânica invasiva, pode trazer benefícios aos pacientes graves e com SDRA (RODRIGUEZ, et al., 2020). Em estudo clínico de Liu, et al, (2020), pacientes tratados com corticosteroides tiveram uma mortalidade significativamente maior em 28 dias do que aqueles sem tratamento com corticosteroides, sendo seu uso apontado como um fator de risco independente para mortalidade em uma análise de regressão logística multivariada e um modelo de regressão de Cox estendido. Além disso, os corticosteroides também atrasaram a depuração do RNA do SARS-CoV-2, e a maioria dos pacientes não apresentou SDRA na admissão.

Em contraste, o estudo de Horby, et al. (2021), relatou um benefício significativo na mortalidade da corticoterapia com 6 mg de dexametasona por dia (150 mg equivalente de hidrocortisona) por até 10 dias em pacientes que estavam recebendo oxigenoterapia ou ventilação mecânica, com o maior benefício em pacientes ventilados mecanicamente. Houve, no entanto, uma forte tendência de maior mortalidade em pacientes que receberam dexametasona e que não estavam necessitando de oxigenoterapia. Já estudo de François et al. (2020) demonstrou que a hidrocortisona, em comparação com o placebo, não reduziu significativamente a taxa de falha do tratamento, definida como morte ou dependência persistente de ventilação mecânica ou oxigenoterapia de alto fluxo, no dia 21 entre pacientes criticamente enfermos com Covid-19.

O uso de corticosteroides foi associado a uma resolução mais rápida do choque e ventilação mecânica no choque séptico e possível mortalidade mais baixa tanto no choque séptico quanto na SDRA. No entanto, devido a achados inconsistentes em estudos individuais e preocupação persistente de que efeitos adversos importantes, como infecção secundária e delirium, possam ser submedidos e subnotificados nesses ensaios clínicos, muitos médicos permaneceram hesitantes em prescrever corticosteroides para essas condições (PRESCOTT, et al., 2020). Assim, Annane (2021) conclui que corticosteroides não devem ser administrados a pacientes que não requerem suplementação de oxigênio. Se requererem ventilação mecânica, devem ser administrados por via intravenosa ou oral, dependendo da gravidade clínica da doença, comodexametasona, hidrocortisona ou metilprednisolona, em dose equivalente a 6 mg de dexametasona e por 5 a 10 dias.

As reações adversas aos corticosteroides no grupo de início precoce não foram maiores do que no grupo de controle, e os dados sobre reações adversas no estudo apoiam ainda mais a estratégia do uso precoce de corticosteroides em doses baixas a moderadas em pacientes de alto risco. Ou seja, os corticosteroides podem atrasar a eliminação do vírus em pacientes com Covid-19, o que se torna outra grande preocupação com a aplicação de corticosteroides enquanto os dados relevantes ainda são limitados. (YANG, et al., 2020).

Entre os pacientes com Covid-19 grave, o tratamento com um curso de dose fixa de 7 dias de hidrocortisona ou dosagem dependente de choque de hidrocortisona, em comparação com nenhuma hidrocortisona, resultou em 93% e 80% de probabilidades de superioridade em relação ao chances de melhora nos dias sem suporte de órgão em 21 dias. No entanto, o estudo foi interrompido precocemente e nenhuma estratégia de tratamento atendeu aos critérios pré-especificados de superioridade estatística, impedindo conclusões definitivas. (DEREK, et al., 2020)

Para pacientes que têm Covid-19 grave, mas não estão gravemente enfermos, as evidências diretas de estudos observacionais forneceram evidências de qualidade muito baixa de um aumento na mortalidade com corticosteroides. Em SARS e MERS, as evidências de estudos observacionais levantam a possibilidade de uma redução modesta da mortalidade com corticosteroides, mas também de um atraso na eliminação viral. Outrossim, as evidências de RCT também aumentam a possibilidade de redução da mortalidade com corticosteroides e outros benefícios, incluindo redução no tempo de

internação hospitalar e na UTI, e necessidade e duração da ventilação mecânica (ZHIKANG, et al., 2020)

Estudo de Cheng, et al. (2020) indicou que a corticoterapia esteve associada à recuperação clínica e à redução significativa do tempo de internação na UTI, mas não afetou a mortalidade, a utilização de ventilação mecânica e o tempo de eliminação do vírus em pacientes com Covid-19. No entanto, o tratamento com corticosteroides nesses pacientes com pode causar resultados adversos leves. Os achados em nosso estudo não demonstram uma forte eficácia da corticoterapia, mas parece melhorar o prognóstico e promover a recuperação clínica em pacientes com Covid-19 grave.

Segundo Haytham, et al. (2020), haja vista que a replicação viral do SARS-CoV2 começa a diminuir após a primeira semana de infecção com o pico dos níveis de interferon, os pacientes que mais se beneficiaram com a CST são aqueles que iniciaram a CST há mais de 7 dias do início dos sintomas, que podem estar correlacionados com o início do sistema imunológico desregulado. Ou seja, o momento da CST no estágio da doença provavelmente desempenha um papel vital na modulação da resposta imunológica e do resultado.

Segundo Kumar, et al. (2020), a corticoterapia para pacientes asmáticos que contraíram Covid-19 deve ser balanceada com as evidências sobre a redução de sintomas de asma e risco de recaída, particularmente aqueles pacientes com inflamação aumentada do tipo 2, onde o uso de corticosteroides pode restaurar a imunidade antiviral e conferir benefícios. Aliado a isso, Hasan et al. (2020) alegam que, em relação a pacientes asmáticos ou com DPOC que estejam infectados por Covid-19 ou em pacientes com doença grave, especialmente aqueles com choque séptico ou síndrome respiratória, onde a tempestade de citocinas está sendo cada vez mais reconhecida, a corticoterapia pode desempenhar um papel importante, porém, os corticoides inalatórios e soluções nebulizadoras devem ser evitados, haja vista o risco infeccioso significativo por gotículas virais.

Assim, segundo Falavigna, et al. (2020), sugere-se evitar utilizar glicocorticoesteroides de rotina em pacientes com Covid-19. Porém, seu uso pode ser considerado em casos selecionados, como síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) moderada a grave, sem suspeita de infecção bacteriana não controlada, após 10 a 14 dias do início dos sintomas da Covid-19. Além disso, pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides, como pacientes com asma a DPOC

exacerbadas, devem utilizá-las de acordo com a indicação clínica, avaliando os demais riscos e benefícios, diante da infecção pela Covid-19.

Os corticosteroides, portanto, parecem ser uma faca de dois gumes na luta contra Covid-19 e precisam ser usados com cautela, considerando a relação risco-benefício, como um agente terapêutico de curto (por exemplo, até 10 dias) em um grupo selecionado de pacientes com Covid-19 para os quais foi relatado benefício de sobrevivência. Não há evidências que apoiem o uso a longo prazo de esteroides em pacientes com Covid-19 para prevenir sequelas adversas potenciais, como fibrose pulmonar. Pelo contrário, um curso prolongado de esteroides pode ser prejudicial. (GYANSHANKAR, et al., 2020).

#### 4 CONCLUSÃO

Com o surgimento da Covid-19, vários estudos vêm testando a eficácia do uso de corticosteroides como coadjuvante no tratamento dessa infecção. Neste trabalho, foi estabelecido uma revisão sistemática a respeito dos dados na literatura atual sobre a eficácia do uso dessa classe medicamentosa no tratamento da enfermidade. Embora alguns estudos observacionais relatem uma diminuição das hospitalizações, bem como da mortalidade dos pacientes com Covid-19 que utilizaram glicocorticoides no tratamento, vários ensaios clínicos não demonstraram tais benefícios, sendo que, relacionaram o uso indiscriminado à uma piora dos sintomas e ao aumento da mortalidade. Há divergências também quanto ao tempo de uso, uma vez que alguns estudos evidenciaram melhora clínica no uso de corticoides em pacientes graves, já outros, referem que o uso prolongado, desde os sintomas iniciais da doença, está relacionado a um menor índice de hospitalização.

Portanto, o presente estudo concluiu que o uso de corticosteroides em pacientes Covid-19 deve ser individualizado e utilizado em uma abordagem terapêutica cautelosa, relacionando ao risco-benefício ao paciente, bem como às comorbidades associadas que fazem jus a tal medicação. Os dados disponíveis na literatura atual a respeito dessa abordagem são controversos e vários estudos são limitados, sendo alguns meramente observacionais e outros com espaço amostral reduzido. Logo, faz-se necessário o desenvolvimento de maiores ensaios clínicos randomizados e controlados para analisar a eficácia do uso glicocorticoides na propedêutica do Covid-19.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, K. R. C., et al. Terapia medicamentosa para infecções por coronavírus em humanos: revisão sistemática rápida. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 9, p. 3517-3553, 2020.
- ANNANE, D. Corticosteroids for COVID-19. *Journal of Intensive Medicine*, v. 9, n. 6, 12 p., 2021.
- CARVALHO, J. C., et al. Asma e COVID-19: atualização. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 28, n. 2, p. 97-109, 2020.
- CHENG, W., et al. Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, n. 1, 14 p., 2020.
- COLPANI, V., et al. Corticoides para infecção por Sarvs-CoV-2 (Covid-19). *Hospital Moinhos do Vento*, 83 p., 2020.
- DEREK, C. A., et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. *JAMA*, v. 324, n. 13, p. 1317-1329, 2020.
- FADEL. R., et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 1, 7 p., 2020.
- FALAVIGNA, M., et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19: Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Rev Bras Rev Intensiva*, v. 32, n. 2, p. 166-196, 2020.
- FRANÇOIS, D. P., et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*, v. 324, n. 13, p. 1298-1306, 2020.
- GYANSHANKAR, P. M., et al. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *The Lancet*, v. 9, n. 1, p. 8, 2020.
- HASAN, S. S., et al. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respiratory Medicine*, v. 170, n. 1, 5 p, 2020.
- HAYTHAM, T., et al. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*, v. 13, n, 1, p. 1652-1663, 2020.
- HORBY, P., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2021.
- KUMAR, K., et al. Treatment of COVID-19 exacerbated asthma: should systematic corticosteroids be used? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, v. 318, n. 1, p.1244-1247, 2020.

LIU, J., et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 12, p. 6417-6428, 2020.

MATTHAY, M. A., et al. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 120, n. 12, p. 6218-6221, 2020.

MOLINA, P. *Fisiologia Endócrina*. McGraw Hill Brasil, 2021.

PRESCOTT, H. C., et al. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. *JAMA*, v. 2, n. 1, 4 p. 2020.

RODRIGUEZ, E. D. M., et al. Effect of Parenteral Corticosteroids in Mortality from Severe Covid-19. *Rev Cuerpo Méd*, v. 13, n. 4, p. 386-394, 2020.

RUSSELL, C. D., et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019 n-CoV lung injury, *The Lancet*, v. 395, n.1, 4 p, 2020.

SHANG, L., et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*, v. 395, n. 1, 3 p, 2020.

SIQUEIRA, L. O., et al. Fármacos com potencial terapêutico para tratamento da COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 6, p. 17324-17343, 2020.

TOMAZINI, B. M., et al. Síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 tratada com dexametasona (CoDEX): delineamento e justificativa de um estudo randomizado. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 32, n. 3, p. 354-362, 2020.

TONGYOO, S., et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Critical Care*, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2016.

VERONESE, N., et al. Use of corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: a systematic review of the literature. *Frontiers in Medicine*, v. 7, n. 170, 6 p, 2020.

WHALEN, K., et al. *Farmacologia Ilustrada-6ª Edição*. Artmed Editora, 2016.

YANG, L., et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within is therapeutic window: a multicentrem proof-of-concept, observational study. *Emerging Microbes & Infections*, v. 9, n. 1, p. 1869-1877, 2020.

ZHIKANG, Y., et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, v. 192, n. 1, p. 756-767, 2020.