



RESPOSTA DOS PACIENTES COM CORONAVÍRUS A DIFERENTES DOSAGENS DE DEXAMETASONA

Resumo: O objetivo do estudo é analisar a eficácia do uso terapêutico de dexametasona em diferentes doses para pacientes hospitalizados com COVID-19. Nesta revisão sistemática, realizou-se uma busca bibliográfica em meios eletrônicos nas seguintes bases de dados virtuais: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde Dexametasona, COVID-19 e Dosagem em português e em inglês. O sistema GRADE foi utilizado para avaliar a qualidade das evidências e seis ensaios clínicos foram incluídos. O uso da dexametasona é importante para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) causada pela COVID-19. Sua ação anti-inflamatória reduz o tempo de internação e a necessidade de ventilação. Quando avaliada a melhor dosagem a utilizar, dosagens maiores não obtiveram melhores resultados no tratamento quando comparadas com dosagens menores. Portanto, a dosagem mais segura para pacientes com SDRA relacionada à COVID-19 é a de 6mg, uma dose mais baixa. Descritores: COVID-19, Dexametasona, Dosagem.

Response of coronavirus patients to different dosages of dexamethasone

Abstract: The aim of the study is to analyze the efficacy of the therapeutic use of dexamethasone at different doses for patients hospitalized with COVID-19. In this systematic review, a bibliographic search was carried out in electronic media in the following virtual databases: Virtual Health Library (VHL) and PubMed. The Health Sciences Descriptors Dexamethasone, COVID-19 and Dosage in portuguese and english were used. The GRADE system was used to assess the quality of evidence and six clinical trials were included. The use of dexamethasone is important for the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) caused by COVID-19. Its anti-inflammatory action reduces hospital stay and the need for ventilation. When evaluating the best dosage to use, higher dosages did not obtain better treatment results when compared to smaller dosages. Therefore, the safest dosage for patients with COVID-19-related ARDS is 6mg, a lower dose.

Descriptors: COVID-19, Dexamethasone, Dosage.

Respuesta de los pacientes con coronavirus a diferentes dosis de dexametasona

Resumen: El objetivo del estudio es analizar la eficacia del uso terapéutico de dexametasona a diferentes dosis en pacientes hospitalizados por COVID-19. En esta revisión sistemática se realizó una búsqueda bibliográfica en medios electrónicos en las siguientes bases de datos virtuales: Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y PubMed. Se utilizaron los Descriptores de Ciencias de la Salud Dexametasona, COVID-19 y Dosis en portugués e inglés. Se utilizó el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y se incluyeron seis ensayos clínicos. El uso de dexametasona es importante para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causado por COVID-19. Su acción antiinflamatoria reduce la estancia hospitalaria y la necesidad de ventilación. Al evaluar la mejor dosis para usar, las dosis más altas no obtuvieron mejores resultados de tratamiento en comparación con las dosis más pequeñas. Por lo tanto, la dosis más segura para los pacientes con SDRA relacionado con COVID-19 es de 6 mg, una dosis más baja.

Descriptores: COVID-19, Dexametasona, Dosis.

Ana Caroline Silva Lins

Acadêmica em Medicina do UNIFIP.

E-mail: analins@med.fiponline.edu.br

Débora Romão Pinto Santos

Acadêmica em Medicina do UNIFIP.

E-mail: deborasantos1@med.fiponline.edu.br

Gabriela Maria Ferreira Coêlho

Acadêmica em Medicina do UNIFIP.

E-mail: gabrielacoelho@med.fiponline.edu.br

Renata Carol Evangelista Dantas

Acadêmica em Medicina do UNIFIP.

E-mail: renatadantas@med.fiponline.edu.br

Thaynar Ewillyn Souza Monteiro

Xavier

Acadêmica em Medicina do UNIFIP.

E-mail: thaynarxavier@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa

Doutora e Pós-Doutora em Promoção de Saúde.

E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br

Submissão: 28/06/2021

Aprovação: 11/08/2021

Publicação: 10/09/2021



Como citar este artigo:

Lins ACS, Santos DRP, Coêlho GMF, Dantas RCE, Xavier TESM, Sousa MNA. Resposta dos pacientes com coronavírus a diferentes dosagens de dexametasona. São Paulo: Rev Remecs. 2021; 1(esp):18-28.

DOI: <http://doi.org/10.24281/rremecs2021.1.esp.18-28>

Introdução

No início de dezembro de 2019, os primeiros casos de uma pneumonia de origem desconhecida foram descritos na cidade de Wuhan, na China. Estudos demonstraram que se tratava de um novo coronavírus, posteriormente denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) ou doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19). A infecção causada por SARS-Cov-2 é um agravo infeccioso do trato respiratório e foi reconhecido como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁻⁶.

A classificação clínica da COVID-19 varia desde assintomáticos, doença leve e moderada (caracterizada por quadro clínico de resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve, sem necessidade de oxigenioterapia ou internamento hospitalar), doença grave (febre e/ou frequência respiratória de 23 incursões por minuto, dispneia e/ ou Saturação de Oxigênio <93% em ar ambiente, em adultos; tosse ou dificuldade na respiração mais cianose central ou SatO₂ <90% ou dispneia grave, em crianças), a doença crítica (pacientes com insuficiência respiratória grave por hipoxemia que necessitam de ventilação mecânica ou pacientes em choque séptico). A mortalidade, em geral, pode variar de 26% a 86%⁶.

Em relação à fisiopatologia, a infecção pode ser dividida em três estágios: estágio I, período de incubação assintomática com ou sem vírus detectável; estágio II, período sintomático não grave com presença de vírus; estágio III, estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral. O *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) é considerada o método padrão-ouro na prática clínica para o diagnóstico do SARS-CoV-2. Outros métodos

que podem ser usados no diagnóstico do SARS-CoV-2 são métodos de detecção de anticorpos das classes IgA, IgM e IgG por meio da técnica de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e métodos imunocromatográficos⁶.

Evidências sugerem que pacientes com COVID-19 em estado grave podem ter uma condição hiperinflamatória conhecida como tempestade de citocinas. O perfil de citocinas nesses pacientes se parece com o observado na linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (sHLH), com níveis elevados de interleucina IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa. Os corticosteroides são um dos principais tratamentos para a sHLH⁷.

As citocinas com níveis elevados no SARS são IL-6, IL-1 β , IFN e CXCL10. Essas citocinas são secretadas principalmente por células dendríticas e macrófagos. Portanto, a imunidade inata tem um papel essencial na fase letal da SARS. As células CCR4 +, CCR6 + e Th17 têm vários receptores de quimiocinas e têm um mecanismo e função semelhantes nas interações célula-célula na SARS. As citocinas secretadas induzem a infiltração e o recrutamento de células Th17 pró-inflamatórias⁴.

Devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, os corticosteróides podem ser um tratamento apropriado para pacientes com Síndrome do Desconforto respiratório agudo (SDRA). Um ensaio recente demonstrou que o uso precoce de dexametasona é seguro e reduz a duração da ventilação mecânica (VM) em pacientes com SDRA sem COVID-19⁷.

A dose ideal de corticosteroides em pacientes com COVID-19 com hipóxia grave permanece incerta, e um ensaio clínico randomizado recente conduzido

em pacientes com SDRA não COVID-19 sugeriu melhores resultados com uma dose mais alta de dexametasona em comparação com o controle. O ensaio de doses mais altas versus mais baixas de dexametasona em pacientes com COVID-19 e hipóxia grave investiga os efeitos de 12 *versus* 6 mg de dexametasona em pacientes adultos com COVID-19 e hipóxia grave⁸.

Em virtude da urgência por tratamentos farmacológicos eficazes contra a infecção causada por coronavírus e da controvérsia existente nos estudos observados, o presente estudo tem por objetivo analisar a segurança e eficácia do uso terapêutico de dexametasona em diferentes doses para pacientes hospitalizados com COVID-19.

Material e Método

Uma revisão sistemática é um tipo de estudo que organiza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca. As revisões sistemáticas são úteis para integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinada intervenção, que podem apresentar resultados conflitantes ou coincidentes, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras⁹.

Dessa forma, iniciou-se com a questão de pesquisa PICO⁹. Para a pergunta clínica estruturada foi determinada população (P) - os pacientes infectados pelo coronavírus, a intervenção (I) - o uso da dexametasona em doses altas e baixas, o controle ou comparação (C) que inclui a diferença da resposta do paciente ao serem utilizadas doses altas ou baixas de dexametasona e, por fim, o desfecho/*outcomes*

(O) procurado que seria descobrir em qual dosagem os pacientes responderam de uma melhor forma. Sendo assim, foi formulada a seguinte questão: “O uso de dosagens maiores em comparação com dosagens menores de dexametasona em pacientes infectados pelo coronavírus mostrou algum benefício no desfecho respiratório dos casos?”.

Posteriormente foram validados descritores na *homepage* dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo elas “dexametasona”, “COVID-19” e “dosagem”. O termo “COVID-19” é orientado pelo DeCS como um termo alternativo para o descritor “infecções pelo coronavírus” e como não era encontrado nenhum trabalho científico com esse último descritor, foi optado por utilizar o termo alternativo “COVID-19”.

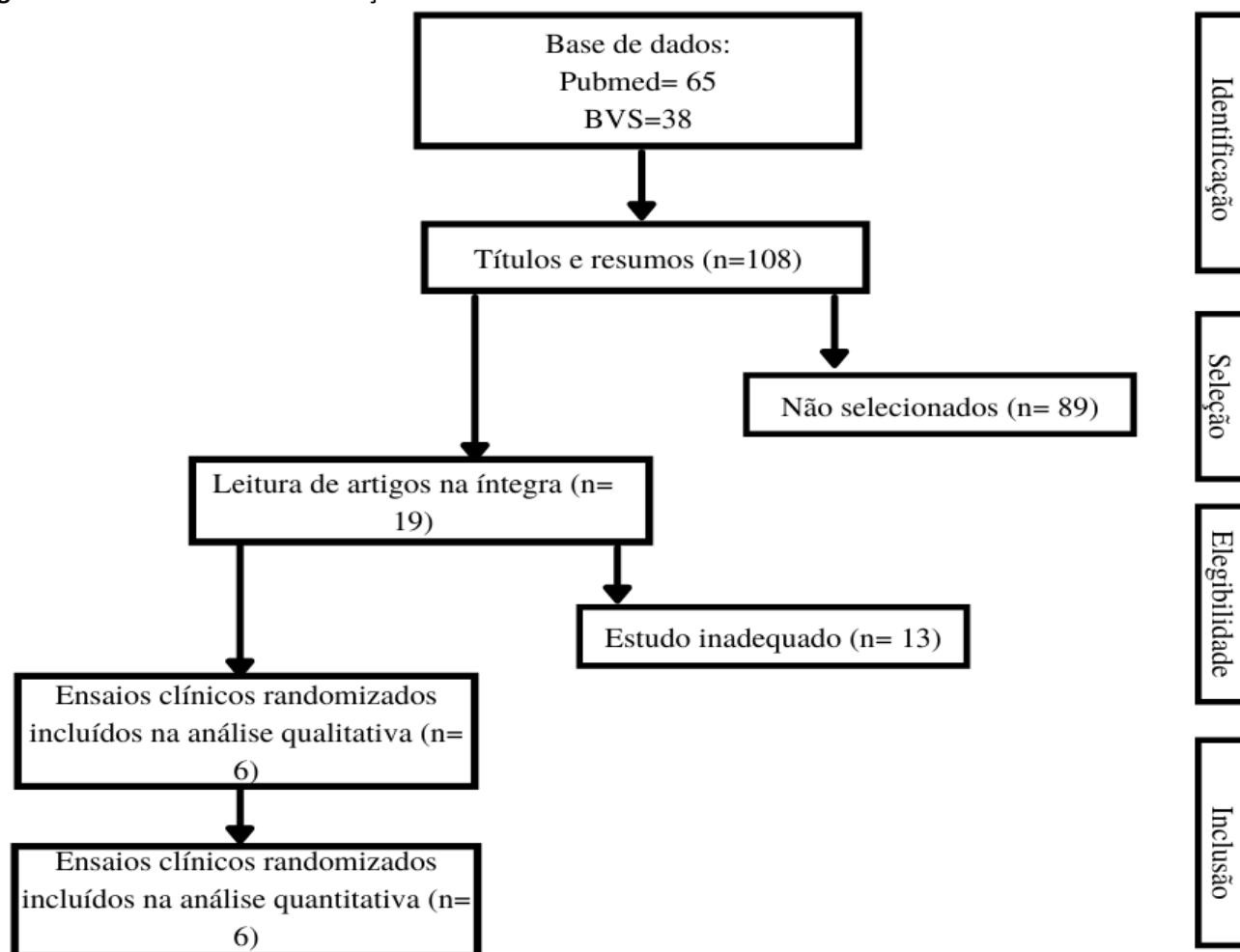
Após a elaboração da questão PICO e da determinação dos DeCS, foi iniciada a busca e a seleção dos artigos científicos que a respondessem. Foram utilizados dois bancos de dados para a pesquisa, a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o PubMed. Nesta base, os DeCS foram utilizados no idioma inglês.

Na BVS, ao pesquisar os descritores combinados <<dexametasona AND COVID-19” AND dosagem>>. Foram encontrados 38 artigos e foi utilizado o filtro de escolha “ensaio clínico”, pois por se tratar de um tema relacionado a tratamento, o único tipo de estudo selecionado deve ser ensaio clínico¹⁰. Foram selecionados, assim, 13 artigos. No PubMed, por sua vez, ao pesquisar os descritores <<*dexamethasone AND COVID-19 AND dosage*>>, foram encontrados 65 artigos e, ao filtrar os ensaios clínicos, sobraram apenas seis.

Os 19 artigos que foram filtrados ainda foram submetidos à avaliação aos pares e excluídos os ensaios clínicos não randomizados e os artigos que não tinham ligação direta com o tema. Ao final, restaram seis documentos. A figura 1 mostra de

forma mais lúdica o processo de seleção e inclusão dos estudos e foi feita a partir das diretrizes do *Prisma Statement*, uma ferramenta que busca ajudar na melhoria do relato de revisões sistemáticas e meta-análises¹¹.

Figura 1. Processo de busca e seleção dos estudos.



Fonte: Autoria própria, 2021.

A qualidade dos estudos foi estimada pelo *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*, ou sistema GRADE, que determina o grau de confiabilidade e de evidência pela classificação em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo¹². Entre os artigos selecionados foram encontrados trabalhos de alto e moderado nível de evidência, todos ensaios clínicos randomizados. A distribuição do grau de qualidade pode ser encontrada em resultados, quadro 5.

Resultados

De acordo com o quadro 1, pode-se observar as características gerais dos estudos analisados. Observam-se os autores, o país em que o estudo foi produzido, o tipo de estudo, nível de estudo e o objetivo principal de cada um. Evidenciou-se que todas as investigações se tratam de ensaios clínicos randomizados, na maioria, publicada nos Estados Unidos da América (EUA).

Quadro 1. Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2020.

Autores	País	Tipo de estudo	Nível de evidência	Objetivo principal
Jamaati, et al ⁴	Irã	Ensaio Clínico Randomizado	1B	Avaliar os efeitos clínicos da administração de dexametasona em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) leve a moderado devido à doença coronavírus 2019 (COVID-19).
Tomazini, et al ⁷	Brasil	Ensaio Clínico Randomizado	1B	Avaliar a eficácia da administração endovenosa precoce de dexametasona no número de dias vivo e sem ventilação mecânica nos 28 dias após a randomização, em pacientes adultos com quadro moderado ou grave de síndrome do desconforto respiratório agudo causada por COVID-19 provável ou confirmada.
Granhölm, et al ⁸	Estados Unidos	Ensaio Clínico Randomizado	1B	Investigar os efeitos de doses maiores versus menores de dexametasona (12 vs 6 mg por via intravenosa diariamente por até 10 dias) em 1.000 pacientes adultos com COVID-19 e hipóxia grave.
Recovery Collaborative Group ¹³	Estados Unidos	Ensaio Clínico Randomizado	1B	Comparar uma gama de possíveis tratamentos em pacientes que foram hospitalizados com COVID-19, os pacientes foram aleatoriamente designados para receber dexametasona oral ou intravenosa (em uma dose de 6 mg uma vez ao dia) por até 10 dias ou para receber os cuidados habituais sozinho.
Berkman, Tapson ¹⁴	Estados Unidos	Ensaio Clínico Randomizado	1B	Explorar metodológicas e controvérsias na coagulopatia COVID-19 e interpretar os dados disponíveis com base nas evidências atuais.
Maskin, et al ¹⁵	Argentina	Ensaio Clínico Randomizado	1B	Explorar a eficácia e a segurança do tratamento com dexametasona em altas doses para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo secundária à pneumonia por SARS-Cov-2.

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

No quadro 2 estão descritos os dados relacionados aos estudos analisados, pode-se observar os autores e os anos das publicações, os grupos que foram analisados, quais medicamentos foram evidenciados nos estudos, a melhor terapêutica implementada e o tempo.

Quadro 2. Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL. Patos, 2020.

Autores	Grupo Analisados	Medicamentos	Melhor Terapêutica	Tempo
Jamaati, et al ⁴	Pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) leve a moderado devido à doença coronavírus 2019 (COVID-19).	Dexametasona	Dexametasona 20mg do dia 1 ao 5 Dexametasona 10mg do dia 6 ao 10	28 dias
Tomazini, et al ⁷	Pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo moderado ou grave de início precoce.	Dexametasona	Dexametasona 20 mg por 5 dias Dexametasona 10mg por 5 dias	5 meses
Granhölm, et al ⁸	Pacientes adultos com COVID-19 e hipóxia grave.	Dexametasona em altas doses	Dexametasona 12mg Dexametasona 6mg	28 a 90 dias
Recovery Collaborative Group ¹³	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Dexametasona oral ou intravenosa	Dexametasona 6mg	28 dias
Berkman, Tapson ¹⁴	Pacientes enfermos com COVID-19.	Tratados com combinações de hidroxiquina, infusões de plasma, Remdesivir.	Hidroxiquina 200mg três vezes ao dia. Infusões de Plasma (não especificado) Remdesivir (não especificado)	3 meses

Maskin, et al ¹⁵	Pacientes com pneumonia SARS-Cov-2 que desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo, em várias unidades de terapia intensiva (UTI).	Dexametasona em altas doses.	Dexametasona 6mg por 10 dias Dexametasona 16mg por 5 dias Dexametasona 8mg por 5 dias	28 a 90 dias
-----------------------------	---	------------------------------	---	--------------

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

No quadro 3 tem as duas informações apresentadas, os autores juntamente com o ano da publicação de cada artigo e a informação primordial dessa tabela são os principais resultados de cada artigo.

Quadro 3. Principais Resultados. Patos, 2020.

Autores	Principais Resultados
Jamaati, et al ⁴	Os resultados revelaram que 92% e 96% dos pacientes nos grupos dexametasona e controle, respectivamente, necessitaram de ventilação não invasiva ($P = 0,500$). Entre eles, 52% e 44% dos pacientes nos grupos dexametasona e controle, respectivamente, necessitaram de ventilação mecânica invasiva ($P = 0,389$). Ao final do estudo, 64% dos pacientes do grupo dexametasona e 60% dos pacientes do grupo controle morreram ($P = 0,500$); os demais pacientes receberam alta hospitalar durante o período de acompanhamento de 28 dias. O tempo médio de internação hospitalar foi de 11 dias no grupo dexametasona e 6 dias no grupo controle ($P = 0,036$) e o tempo médio de internação hospitalar foi de 7 dias no grupo dexametasona e 3 dias no grupo controle ($P < 0,001$). Nenhuma diferença significativa foi observada nos outros resultados. Este estudo mostrou que a administração de corticosteroides não teve nenhum benefício clínico em pacientes com SDRA leve a moderada induzida por COVID-19.
Tomazini, et al ⁷	O desfecho primário contemplou dias sem ventilação dentro de 28 dias após a randomização, definidos como dias de vida e sem ventilação mecânica invasiva. Os desfechos secundários são as taxas de mortalidade por todas as causas no dia 28, avaliação do estado clínico no dia 15 avaliada com uma escala ordinal de 6 níveis, duração da ventilação mecânica desde a randomização até o dia 28, avaliação de Avaliação Sequencial de Falha de Órgão (SOFA) em 48 horas, 72 horas e 7 dias e unidade de terapia intensiva - dias gratuitos dentro de 28.
Granhölm, et al ⁸	Os resultados de contagem adicionais serão analisados de forma semelhante e os resultados binários serão analisados usando modelos de regressão logística com resultados apresentados como probabilidades, riscos relativos e diferenças de risco com 95%. Apresentaremos probabilidades de qualquer benefício / dano, benefício / dano clinicamente importante e probabilidades de efeitos menores do que diferenças pré-definidas clinicamente minimamente importantes para todos os resultados analisados. As análises serão ajustadas para variáveis de estratificação e conduzidas usando priors pouco informativos suplementados por análises de sensibilidade usando priors céticos.
Recovery Collaborative Group ¹³	Um total de 2.104 pacientes foram designados para receber dexametasona e 4321 para receber os cuidados habituais. No geral, 482 pacientes (22,9%) no grupo de dexametasona e 1110 pacientes (25,7%) no grupo de tratamento usual morreram dentro de 28 dias após a randomização (razão da taxa ajustada por idade, 0,83; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,75 a 0,93; $P < 0,001$). As diferenças proporcionais e absolutas entre os grupos na mortalidade variaram consideravelmente de acordo com o nível de suporte respiratório que os pacientes estavam recebendo no momento da randomização. No grupo de dexametasona, a incidência de morte foi menor do que no grupo de cuidados habituais entre os pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (29,3% vs. 41,4%; taxa de razão, 0,64; IC 95%, 0,51 a 0,81) e entre aqueles que receberam oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (23,3% vs. 26,2%; relação de taxa, 0,82; IC de 95%, 0,72 a 0,94), mas não entre aqueles que não estavam recebendo suporte respiratório na randomização (17,8% vs. 14,0%; razão de taxa, 1,19; IC de 95%, 0,92 a 1,55).
Berkman, Tapson ¹⁴	A anticoagulação pós-alta parece para fazer sentido na maioria dos casos, dada a alta taxa de trombose em pacientes hospitalizados em face de várias dosagens de anticoagulação, a imobilização prolongada e marcadores muito elevados de inflamação e trombose rotineiramente vistos nestes pacientes. Além disso, pacientes médicos doentes tendem desenvolver a maioria dos coágulos após a alta. Neste momento há uma escassez de dados relativos à trombose como um ponto final em estudos de vários tratamentos com drogas de COVID.
Maskin, et al ¹⁵	Dias sem ventilador aos 28 dias (dias sem suporte de ventilador nos primeiros 28 dias após a randomização). Os desfechos secundários são mortalidade de 28 e 90 dias, frequência de infecções nosocomiais nos primeiros 28 dias após a randomização, variação do escore de Avaliação Sequencial de Falha de Órgão (SOFA) e posição prona nos primeiros 10 dias, eliminação viral 28 dias após a randomização e delirium e fraqueza muscular na alta da UTI.

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

Pela análise dos resultados, pode-se enunciar que todos os tratamentos foram feitos com a utilização da Dexametasona diferenciada em dosagens altas e baixas, comparando com a necessidade da ventilação mecânica.

Quadro 4. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa.

Autores	Limitações Metodológicas	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Qualidade
Jamaati, et al ⁴	Não há	Não há	Não há	Não há	Alto
Tomazini, et al ⁷	Não há	Não há	Não há	Não há	Moderado
Granholm, et al ⁸	Não há	Não há	Não há	Não há	Moderado
Recovery Collaborative Group ¹³	Não há	Não há	Não há	Não há	Alta
Berkman, Tapson ¹⁴	Não há	Não há	Não há	Não há	Alto
Maskin, et al ¹⁵	Não há	Não há	Não há	Não há	Alta

Fonte: Dados de pesquisa, 2021.

Discussão

De acordo com a grande maioria dos casos infectados pelo novo coronavírus, os pacientes mostram-se assintomáticos ou com sintomas leves, porém, alguns acometidos podem evoluir para uma pneumonia grave com infiltrados pulmonares bilaterais que necessitam de hospitalização devido ao alto risco de complicações graves como choque, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome da tempestade de citocinas e morte. Essa tempestade de citocinas pode ocorrer em alguns pacientes como resposta imunológica descontrolada e produzir uma inflamação que possibilita uma pneumonia fatal⁴.

Os cuidados e tratamentos para os casos graves se resumem em suporte com administração de fluidos, oxigenioterapia e ventilação mecânica. Diante disso, foi levado em consideração o uso de corticoide, justamente por suas propriedades anti-inflamatórias, eles podem tratar infecções respiratórias agudas graves de origem viral⁴.

Devido aos efeitos anti-inflamatórios, os corticosteroides podem ser um tratamento apropriado para esses pacientes e têm sido testados

em diferentes cenários de SDRA⁶. A dexametasona é uma droga conhecida por tratar doenças autoimunes e inflamatórias, ela reduz a proliferação, ativação, diferenciação e sobrevivência de células T e macrófagos e ainda exerce ações inibitórias sobre a transcrição e ação de várias citocinas. O Th1 e as citocinas pró-inflamatórias baseadas em macrófagos, como IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α e IL-17, são inibidas pelos glicocorticóides, apresentando um mecanismo de ação diverso se mostrando eficaz em vários sistemas do corpo⁴.

O uso precoce de dexametasona é seguro e reduz a duração da ventilação mecânica (VM) em pacientes com SDRA sem COVID-19. Contudo, os dados sugerem que a utilização de corticosteroides pode aumentar a carga viral nos pacientes com infecção por SARS-CoV-1 e infecção pelo vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio. O uso precoce nos casos menos graves e o uso tardio durante a evolução da SDRA podem ser responsáveis pelos efeitos deletérios nessas populações. As diretrizes atuais estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde recomendam não utilizar corticosteroides em pacientes com COVID-19 fora das

dosagens estabelecidas pelos protocolos de pesquisa clínica⁶.

Após a randomização, os pacientes no Grupo Intervenção recebem dexametasona 20mg por via endovenosa uma vez ao dia por 5 dias, seguida por dexametasona 10mg IV uma vez ao dia por mais 5 dias ou até a alta da Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os pacientes no Grupo Controle não recebem dexametasona, porém não obtiveram resultados conclusivos pelo pouco tempo do estudo, mas há uma esperança já que se têm utilizado corticosteroides no tratamento da SDRA há quase 50 anos⁶.

Outro estudo randomizado - COVID STEROID 2 - em andamento, segundo os critérios de Berlim, tem investigado os efeitos de doses maiores *versus* menores de dexametasona (12 vs 6mg por via intravenosa diariamente por até 10 dias) em 1.000 pacientes adultos com COVID-19 e hipóxia grave. Os resultados preliminares do ensaio de avaliação aleatória da terapia COVID-19, do estudo Recovery demonstraram uma taxa de mortalidade menor em 28 dias de 0,83 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,75 a 0,93) com 6mg diários de dexametasona por até 10 dias em comparação com cuidados usuais em pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de COVID-19¹³.

Os resultados também indicaram um possível efeito maior em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. Uma meta-análise prospectiva iniciada pela OMS em 2020 sintetizou os resultados incluindo todos os pacientes criticamente enfermos do estudo Recovery e de seis outros ensaios clínicos randomizados (RCTs) fazendo a comparação de corticosteroides ao tratamento usual ou placebo. Esta

meta-análise reafirmou os achados do estudo Recovery com um *odds ratio* (OR) de 0,66 (IC de 95% 0,53 a 0,82) para mortalidade em 28 dias com corticosteroides¹³.

Consequentemente, a corticoterapia tornou-se uma conduta padrão em pacientes graves com COVID-19 e incluídas às diretrizes para a prática clínica, com melhorias no suporte ventilatório¹⁵. A dose ideal de corticosteroides em pacientes com COVID-19 com hipóxia grave permanece incerta, e um ECR recente conduzido em pacientes com SDRA não COVID-19 sugeriu melhores resultados com uma dose mais alta de dexametasona em comparação com o controle, segundo estudos feitos em Berlim⁶.

O ensaio de doses mais altas *versus* mais baixas de dexametasona em pacientes com COVID-19 e hipóxia grave (COVID STEROID 2) investiga os efeitos de 12 vs 6mg de dexametasona em pacientes adultos com COVID-19 e hipóxia grave, de acordo com o estudo feito em Berlim. O ensaio será analisado principalmente por meio de métodos estatísticos frequentistas convencionais. O uso dos métodos estatísticos bayesianos é cada vez mais recomendado em ensaios clínicos em terapia intensiva, justamente por oferecerem vantagens ou informações complementares às análises convencionais⁶.

A hipótese é que uma dose mais alta de dexametasona irá melhorar os resultados em pacientes adultos com COVID-19 e hipóxia grave⁸. Ademais, os efeitos de diferentes doses de dexametasona podem ser diferentes para cada paciente com diferentes comorbidades ou pela interação com outros tratamentos que podem não ser identificados neste estudo.

Baseado nisso, cria-se uma expectativa de que o uso de corticosteróides e/ou antagonistas da interleucina-6 contra a tempestade de citocinas poderia teoricamente constituir uma terapia racional contra ambas as entidades em pacientes mais graves ao invés da utilização de combinados¹⁴.

A aplicação de corticoterapia em pacientes com COVID-19 ainda não apresenta alta evidência, sendo necessária uma análise e estudos mais aprofundados. Em um ensaio clínico randomizado e controlado realizado no Irã foram feitos experimentos com dois grupos diferentes, um que fez o uso de Dexametasona intravenosa na dose de 20 mg / dia do dia 1–5 e, em seguida, 10mg / dia do dia 6–10, e outro grupo controle no qual não recebeu essa intervenção. Os pacientes de ambos os grupos receberam suporte de oxigênio, suporte de fluidos e medicamentos que estão de acordo com as Diretrizes Nacionais Iranianas, lopinavir / ritonavir (200/50mg, dois comprimidos duas vezes ao dia). Ao final do estudo, 16 (64%) pacientes do grupo dexametasona e 15 (60%) pacientes do grupo controle morreram ($P = 0,500$); os pacientes sobreviventes receberam alta hospitalar durante o período de acompanhamento de 28 dias⁴.

O estudo que durou 28 dias e incluiu 25 pacientes em cada grupo não comprovou diferenças significativas em termos de doenças de base (diabetes), não houve diferença estatisticamente significativa no tempo até a morte dos pacientes entre o grupo dexametasona e o grupo controle ($P = 0,425$). De acordo com análises não há evidência de benefício clínico na administração de altas doses de corticoesteróides para o tratamento de SDRA leve a moderada em pacientes com COVID-19, mas o uso de

dexametasona pode encurtar o tempo de hospitalização. Portanto, apesar dos efeitos benéficos da dose baixa a moderada de dexametasona em estudos recentes, este estudo mostrou que a administração da dose alta de dexametasona pode não ter nenhum benefício adicional na SDRA associada à SARS-CoV-2⁴.

A literatura sugere potencial benefício da administração precoce de corticoide nos casos mais graves, com possível influência no desfecho, dependendo da causa da SDRA (pneumonia bacteriana *versus* viral, SDRA primária *versus* secundária)⁷.

Em pesquisa realizada com o uso da dexametasona, tanto oral como intravenosa, na dosagem de 6mg, durante 10 dias, teve como visão principal modular a lesão pulmonar medida pela inflamação causada pelo vírus que são dominadas nos casos graves por um processo pneumônico agudo com extensa opacidade radiológica e dano alveolar difuso, com infiltrados inflamatórios e trombose microvascular, em um desfecho de 28 dias¹³.

Para tal pesquisa foi utilizado 1592 pessoas infectadas pelo SARS- Cov-2, em que 492 receberam o corticoide e o restante não, a mortalidade em 28 dias foi significativamente menor no grupo de dexametasona do que no grupo de tratamento usual, já em pacientes que tinham maior probabilidade de receber ventilação mecânica, esses tiveram um maior benefício em resposta ao tratamento com a dexametasona significando em uma redução na mortalidade entre aqueles com sintomas persistentes por mais de 7 dias¹³.

No entanto, a incidência de morte por outras causas foi semelhante no grupo de dexametasona e

no grupo de tratamento usual. Já no subgrupo de pacientes com dados disponíveis, a incidência de nova arritmia cardíaca foi semelhante no grupo de dexametasona e no grupo de tratamento usual. Houve, também, quatro notificações de reação adversa grave relacionada ao uso do glicocorticóide (duas de hiperglicemia, uma de hemorragia gastrointestinal e uma de psicose), embora todos os efeitos adversos dos glicocorticóides já reconhecidos. O benefício também foi claro em pacientes que estavam sendo tratados por mais de 7 dias após o início dos sintomas, quando é provável que os danos inflamatórios nos pulmões fossem mais comuns¹³.

Diante disso, após várias controvérsias foram emitidas diretrizes pelos diretores médicos do Reino Unido, a Agência Europeia de Medicamentos, a Organização Mundial da Saúde e os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos foram atualizadas para recomendar o uso de glicocorticóides em pacientes hospitalizados com Covid-19 que requerem oxigênio com ou sem suporte ventilatório¹⁰.

A principal limitação desse estudo referiu-se a falta de uma boa resposta clínica, devido ao pequeno número de pacientes incluídos na amostra, acrescido a falta de recursos. Para isso, mais ensaios clínicos são necessários para determinar o papel da dexametasona no tratamento de pacientes com COVID-19. Desse modo, para se ter um estudo mais aperfeiçoado sugere-se o uso de outras vias de administração da dexametasona.

Conclusão

Com base no que foi observado a partir dos Ensaios Clínicos Controlados analisados, o presente estudo conclui que o uso da dexametasona é sim

importante para o controle da SDRA, por ter ação anti-inflamatória e ser capaz de reduzir o tempo de internação dos pacientes, diminuindo o tempo de necessidade de ventilação. Em relação à dosagem, embora ainda existam poucos registros, acredita-se que altas dosagens não são significadas para melhorias no prognóstico. Dessa forma, o mais seguro tem sido utilizar a dexametasona em doses baixas, 6 mg, pois quando comparado com 12 mg e até 20 mg, o aumento da dosagem não trouxe nenhuma melhora que justificasse seu uso.

Referências

1. Arruda DEG, Martins DDS, Silva IFM, Sousa MNA. Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. Com. Ciências Saúde. 2020; 31(03):79-88.
2. Gonçalves AHC, Candeia VCU, Andrade JL, Batista ALGN, Sousa MNA. Frequência de crianças com o novo coronavírus: revisão sistemática. Com. Ciências Saúde. 2020; 31(03):89-100.
3. Sousa MNA, Estrela YCA, Bezerra ALD. Perfil epidemiológico de casos de coronavírus no estado da Paraíba utilizando o Boletim Epidemiológico Local. Inf. Pauta. 2020; 5(2):91-106.
4. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: a preliminary report of a randomized clinical trial. European Journal of Pharmacology. 2021; 897:173947.
5. Moreira EMF, Sousa MNA. Olhares sobre o impacto do isolamento social à saúde mental do idoso. Journal of Medicine and Health Promotion. 2021; 6:234-244.
6. Falavigna M, Colpan V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattin AM, Brito GV, 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 Ter Intensiv. 2020; 32(2):166-196.
7. Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, 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*. 2020; 32(3):354-362.

8. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Higher vs Lower Doses of Dexamethasone in Patients with COVID-19 and Severe Hypoxia (COVID STEROID 2) trial: protocol for a secondary bayesian analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2021; 65(5):702-710.

9. Donato H, Donato M. Etapas na condução de uma revisão sistemática. *Acta Médica Portuguesa*. 2019; 32(3):227.

10. Barbosa FT, Lira AB, Oliveira Neto OB, Santos LL, Santos IO, Barbosa LT, et al. Tutorial para execução de revisões sistemáticas e metanálises com estudos de intervenção em anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2019; 69(3):299-306.

11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The Prisma Group. Preferred reporting items for

systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010; 8(5):336-341.

12. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*. 2014; 92(2):82-88.

13. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25; 384(8):693-704.

14. Berkman, SA, Tapson, VF. Methodological Issues and Controversies in COVID-19 Coagulopathy: a tale of two storms. *Clinical And Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020; 26:107602962094539.

15. Maskin LP, Olarte GL, Palizas F, Velo AE, Lurbet MF, Bonelli et al. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1):1-3.