

CORTICOIDES PARA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 (Covid-19). Revisão sistemática rápida.

Esta revisão sistemática foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV), o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC)

Autores:

- Verônica Colpani –Pesquisadora, NATS-HMV
- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Cássia Garcia Moraes Pagano – Pesquisadora, HMV
- Débora Dalmas Gräf – Analista de dados epidemiológicos, HMV
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Maicon Falavigna – Consultor técnico, NATS-HMV

Citar como: Colpani V, Stein C, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HÁ, Riera R, Falavigna M. Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa para fortalecimento do SUS, por meio do PROADI-SUS.

São Paulo, 15 de maio de 2020.

RESUMO

Contexto: A Covid-19 é uma pandemia de risco muito alto a nível global. Até o momento não existem terapias específicas para a doença, embora diferentes alternativas, incluindo o uso de corticoides, estejam em investigação. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos dos corticoides no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19). **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), com busca realizada em 27 de abril de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, onze estudos foram identificados: sete estudos de coorte histórico e quatro series de casos. Foram identificados também 16 protocolos de pesquisa em andamento. O risco de viés destes estudos foi considerado crítico. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas e, dado os possíveis danos da sua utilização, os corticosteroides de rotina devem ser evitados, a menos que sejam indicados por outro motivo. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; corticoides, glicocorticoide

CONTEXTO

Um conjunto recente de casos de pneumonia foi relatado em Wuhan, China, em dezembro de 2019. A análise de sequenciamento de amostras do trato respiratório indicou um novo coronavírus, nomeado SARS-CoV-2, e a doença que causou foi denominada doença de coronavírus 2019 (Covid-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS)[1].

Segundo a OMS, não existem evidências que embasem o uso de um tratamento medicamentoso específico para o manejo da doença [1]. Assim, uma variedade de terapias medicamentosas aprovadas para outras condições de saúde vem sendo utilizadas, consideradas ou propostas para o tratamento da Covid-19. Corticoides são utilizados no tratamento de pacientes com pneumonia por possuírem poder inibitório dos fatores inflamatórios. Contudo, experiências prévias em outros coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV, sugerem que o medicamento não tem efeito sobre a redução de mortalidade e que retarda o *clearance* viral [2-4]. Considerando a necessidade de identificar um tratamento eficaz e seguro para Covid-19 e as crescentes discussões sobre o emprego de corticoides para o tratamento da doença, faz-se necessário avaliar as evidências disponíveis desta terapêutica.

Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes para utilização deste fármaco.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos corticoides no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19).

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

P (população): participantes com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19)

I (intervenção): corticoides, qualquer tipo, dose ou esquema de administração

C (comparador): placebo, melhor tratamento de suporte ou qualquer tipo de comparador ativo

O (*outcomes* ou desfechos): desfechos de eficácia e segurança (detalhados adiante)

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão sistemática rápida [5, 6] desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) em colaboração com a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19), independente da gravidade.

(b) Tipos de intervenção

Qualquer fármaco da classe dos corticoides, em monoterapia ou em associação com outras intervenções, independentemente da posologia utilizada.

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle e séries de casos.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem, conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes:

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19);
- Eventos adversos graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (Covid-19);
- Melhora clínica.

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos *:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **ANEXO 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 27 de abril de 2020. Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas por consenso com um segundo pesquisador.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de

seleção foi realizado por meio do gerenciador de referências bibliográficas EndNote (<https://endnote.com>).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como abaixo apresentado:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [7];
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I [8];
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I ou Newcastle-Ottawa[8, 9];
- Estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto: ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs[10].

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p, quando disponíveis).

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida, foi utilizada a abordagem GRADE[11] e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

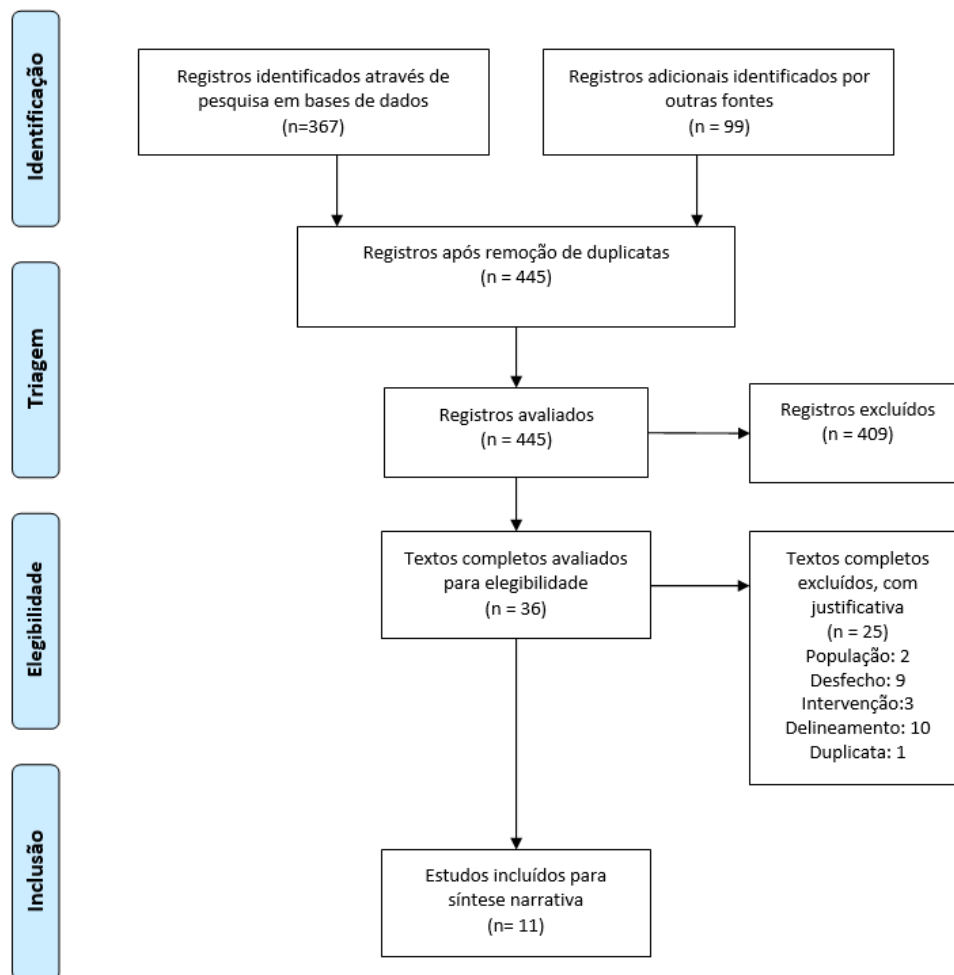
RESULTADOS

Resultados das buscas

As estratégias de busca recuperaram 466 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 21 referências duplicadas (referências idênticas) e 409 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A lista de motivos para exclusão dos estudos após leitura de texto completo se encontra no **ANEXO 2**.

A leitura do texto completo de 36 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 11 estudos, na segunda etapa de seleção. O fluxograma do processo de seleção está na **Figura 1**.

Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de estudos



Após o processo de seleção, os seguintes estudos foram incluídos:

- Sete estudos de coorte [12-18]
- Quatro séries de casos [19-22]
- Dezesesseis protocolos de pesquisa (**ANEXO 3**)

Entre os estudos de coorte, dois foram publicados no formato *preprint*.

Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos onze estudos incluídos. Os detalhes dos protocolos clínicos em andamento estão apresentados no Anexo 3.

Nenhum ECR foi encontrado avaliando a efetividade do uso de corticoides em pacientes com Covid-19. Foram incluídos sete estudos de coorte e quatro séries de casos avaliando pacientes hospitalizados e com diagnóstico da Covid-19 na China. Cinco estudos avaliaram a mortalidade entre os pacientes que utilizaram corticoides. Somente o estudo de Wu e colaboradores mostrou redução da mortalidade entre os pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que utilizaram metilprednisolona (HR=0,38, IC95%: (0,20 – 0,72) [16]. Os demais estudos relataram uma associação entre o uso de corticoide e aumento da mortalidade[12-15].

Os resultados sugerem que altas doses de corticoides estão relacionadas a maior risco de mortalidade. A administração de altas doses de corticosteroides (≥ 1 mg/kg/dia prednisona) foi fator de risco para mortalidade em estudo com 341 pacientes utilizando o medicamento durante a internação (HR 3,5; IC95% 1,8-6,9) [12]. Estudo disponível em versão *preprint* com 244 pacientes corrobora estes achados, relatando que o aumento de 10 mg de hidrocortisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado: 1,04, IC 95%: 1,01-1,07)[13].

Em relação ao desfecho hospitalização, estudo com 416 pacientes relatou que o grupo que recebeu terapia com corticosteroides ficou internado por mais dias em comparação com os indivíduos que não receberam tratamento com corticosteroides [14].

A taxa de negatização ocorreu em uma mediana de 14 dias (IQR 11-17) no grupo sem corticoide versus 15 dias (IQR 14-16) no grupo em uso de corticoide em estudo avaliando 31 pacientes com diagnóstico de Covid-19 (11 pacientes em uso de metilprednisolona). O uso de corticosteroide não foi relacionado a tempo prolongado de negatização viral, apesar de os pacientes com negatização precoce apresentarem menor proporção de uso de corticoide do que os com negatização tardia (40,5% vs. 64,5%, $p=0,025$; OR 1,3; IC95% 0,52-3,65) [17]. No entanto, essa diferença pode ser influenciada pela gravidade da doença, pois os pacientes que receberam corticosteroide geralmente eram mais graves do que aqueles que não eram.

Importante destacar que houve variabilidade no tipo e nas doses de corticoides utilizados, sendo mais utilizada a metilprednisolona, com doses variando de 40 a 120 mg/dia.

Estudos incluídos apresentaram qualidade metodológica limitada, sendo que as reduções ocorreram no critério de representatividade da amostra, comparabilidade da amostra e viés de informação. Os demais estudos, por serem série de casos tiveram alto risco de viés (**Quadro 2 e Quadro 3**).

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido a imprecisão e risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **ANEXO 4**.

Quadro 1 Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|--------------------|-------------------|---|---|--|---|
| Huang et al., 2020 | Série de casos | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com diagnóstico de Covid-19 confirmado com RT-PCR atendidos entre 16/12/2019 a 02/01/2020 em Wuhan, China N=41 | <ul style="list-style-type: none"> Corticoide (metilprednisolona 40–120 mg/dia) foi administrado como regime combinado se pneumonia adquirida na comunidade grave fosse diagnosticada. Também foram administrados empiricamente antibióticos (por via oral e intravenosa) e oseltamivir (por via oral 75 mg duas vezes/dia) Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Idade mediana 49 anos (IQR 41–58) 13 (32%) foram admitidos na UTI Todos pacientes tinham pneumonia O tempo médio entre o início dos sintomas e a primeira admissão hospitalar foi de 7 dias (4 a 8), até a início sintomas de falta de ar foi de 8 dias (5 a 13), até a SDR 9 dias (8 a 14), para ventilação mecânica foi de 10,5 dias (7 a 14), e a admissão na UTI foi de 10,5 dias (8 a 17) Mortalidade e alta hospitalar <ul style="list-style-type: none"> 28/41 (68%) dos pacientes receberam alta e 6/41 (15%) morreram. Uso de corticoides: <ul style="list-style-type: none"> 9 pacientes (22%) Dentre eles, 6 foram internados em UTI versus 3 que não necessitaram UTI ($p=0,013$) | Ministry of Science and Technology, Chinese Academy of Medical Sciences, National Natural Science Foundation of China, and Beijing Municipal Science and Technology Commission. |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|-------------------|-------------------|--|---|---|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> Os 32 que não utilizaram corticosteroides apresentaram (dados de baseline): <ul style="list-style-type: none"> valores de D-dímero e TGO mais altos ($p=0,0016$ e $p=0,015$, respectivamente) menor proporção apresentou troponina-I > 28 pg/ml ($p=0,046$), SDRA ($p=0,0072$), choque ($p=0,0069$), IRA ($p=0,0069$), CRRT ($p=0,0069$), infecção secundária ($p=0,0070$) e necessidade de suporte de oxigênio ($p=0,017$) | |
| Zhou et al., 2020 | Série de casos | <ul style="list-style-type: none"> Experiência com os primeiros pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19 entre 01 a 29 de janeiro de 2020 em Wuhan, China N=15 | <ul style="list-style-type: none"> Terapia com corticosteroide (dose mediana equivalente a hidrocortisona de 400 mg/dia) iniciada após a internação na UTI. Antes e após a admissão na UTI, os pacientes receberam antivirais e/ou antibióticos e suporte ventilatório. | <ul style="list-style-type: none"> Os primeiros 15 pacientes com diagnóstico de Covid-19 internados na UTI apresentavam pneumonia bilateral, hipoxemia e SDRA. Cerca de 93.3% apresentavam outras infecções, 53,3%, choque e 60%, prejuízo de função de múltiplos órgãos. Mortalidade na UTI (7/15) 66 (32.8%) possuíam comorbidades Terapia com corticosteroide teve duração ~ 9,5 dias. Após a introdução dos corticosteroides, os pacientes apresentaram: | National Natural Science Foundation of China |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|-----------------|----------------------|--|--|---|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Aumento de SpO₂ nos dias 3 e 9 (p=0,030 e p=0,012, respectivamente); ○ Aumento de PaO₂/FiO₂ no dia 9 (p=0,034); ○ Redução de PCR nos dias 4 e 10 (p=0,003 e p=0,035, respectivamente); ○ Redução de fibrinogênio no dia 4 (p=0,014); ○ Redução de D-dímero nos dias 4, 7 e 10 (p=0,019, p=0,027 e p=0,047, respectivamente). | |
| Wu et al., 2020 | Coorte retrospectiva | <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de pneumonia por SARS-Cov-2, de acordo com OMS. • Pacientes hospitalizados em hospital de Wuhan, China entre 25/12/2019 a 26/01/2020 • N=201 | <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona foi administrada nos pacientes. • Também foram administrados antibióticos, antivirais (oseltamivir, ganciclovir, lopinavir/ritonavir, interferon alfa), imunomoduladores, antioxidantes, ECMO • Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> • 62 utilizaram corticoides. Destes, 84 (41,8%) apresentavam SDRA. • Pacientes com SDRA vs. pacientes sem SDRA: <ul style="list-style-type: none"> ○ menos prováveis de receber terapia antiviral (diferença = -14,4%, IC95%: (-26,0% a -2,9%), p=0,005) ○ mais prováveis de receberem metilprednisolona (diferença = 49,3%; IC95%: (36,4% a 62,1%), p<0,001). • Maior proporção de pacientes que foram tratados com metilprednisolona apresentavam escore de Índice de Pneumonia mais alto do que aqueles que não receberam, p=0,01. | Prevention and Treatment of Infection in Novel Coronavirus Pneumonia Patients from the Shanghai Science and Technology Committee, the Special Fund of Shanghai Jiaotong University for Coronavirus Disease 2019 Control and Prevention), and Academic Leader of Shanghai Qingpu |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|-------------------|-------------------|--|--|--|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> O uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRA <ul style="list-style-type: none"> 23/50 (46%) grupo corticoide vs 21/34 (61,8%) grupo que não recebeu medicamento HR=0,38; IC95%: 0,20 a 0,72, p=0,003 | District Healthcare Commission |
| Guan et al., 2020 | Série de casos | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de pneumonia por SARS-Cov-2, de acordo com OMS Pacientes hospitalizados em 552 locais na China, entre 11/12/2019 a 29/01/2020 N=1099 | <ul style="list-style-type: none"> Foram administrados, glicocorticoide, antibióticos, oseltamivir, antifúngicos e imunoglobulina Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Idade mediana 47 anos (IQR 35–58) Entre os 204 (18,6%) dos pacientes que receberam gorticoides: <ul style="list-style-type: none"> 44,5% forma grave 13,7% forma não grave 33 (16,2%) admitidos em UTI 17 (8,3%) necessitaram VMI 5 (2,5%) faleceram O estudo não forneceu os dados de quem não recebeu corticoides. | National Health Commission of China, the National Natural Science Foundation, and the Department of Science and Technology of Guangdong Province |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|--------------------|----------------------|--|--|---|--|
| Shang et al., 2020 | Coorte retrospectiva | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados por pneumonia por SARS-Cov-2, de acordo com National Health Commission of China. Pacientes hospitalizados entre 27/12/2019 a 27/02/2020 N=416 | <ul style="list-style-type: none"> Corticoide foi administrado nos pacientes; injeções e comprimidos orais de metilprednisolona, acetato de prednisona e dexametasona foram usados. Demais tratamentos administrados foram antibióticos, antivirais, imunoglobulina e ECMO Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Idade mediana 49 anos (IQR 36–61) Os pacientes foram divididos em três grupos: <ul style="list-style-type: none"> sobreviventes comuns (SCo - doença leve a moderada, n=226) sobreviventes críticos (SCr - doença grave e crítica, n=139) óbitos (O, n=51) Uso de corticoide: <ul style="list-style-type: none"> SCo, N=76 (34%) SCr, N=77 (55%) O, N=43 (84%) Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)); (corticosteroides vs. não corticosteroides): <ul style="list-style-type: none"> SCo 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), p<0,05 SCr 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), p<0,05 Óbitos 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), p>0,05 Dosagem de uso de corticosteroides (mg/dia [(mediana (IIQ))]: <ul style="list-style-type: none"> SCo: 40,0 (34,2 a 40,0); SCr: 38,7 (29,7 a 46,2); Óbitos: 65,0 (40,0 a 80,0); | National Natural Science Foundation of China |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|--------------------|-------------------|--|--|--|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> ○ $p < 0,05$ para SCo vs. O e SCr vs. O. • Período de tratamento (dias) [(mediana (IIQ))]: <ul style="list-style-type: none"> ○ SCo: 6,0 (4,0 a 9,0); ○ SCr: 8,0 (5,5 a 11,0); ○ Óbitos: 7,0 (4,0 a 9,5); ○ $p < 0,05$ para SCo vs SCr. Número de linfócitos (corticosteroides vs. não corticosteroides): <ul style="list-style-type: none"> ○ SCo: $0,9 \times 10^9 / L$ [0,7-1,7] vs $1,3 \times 10^9 / L$ [0,9-1,7], $P = 0,001$; ○ SCr: grave / crítico: $0,9 \times 10^9 / L$ [0,6-1,2] vs $1,0 \times 10^9 / L$ [0,8-1,3], $P = 0,019$ • Pacientes que evoluíram a óbito que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. | |
| Cao J, et al.,2020 | Série de casos | <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com diagnóstico documentado de pneumonia por Covid-19 em Wuhan, China • Pacientes críticos hospitalizados | <ul style="list-style-type: none"> • Principais tratamentos administrados foram corticoide (metilprednisolona), antibióticos, antivirais, imunoglobulina, medicina chinesa e ECMO | <ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana 5 anos (IQR 47–67) • 18 pacientes (17,6%) foram admitidos na UTI • 17 pacientes (16,7%) morreram (IC95% 9,4% -23,9%) • Metilprednisolona foi utilizada em 51 (50%) pacientes | CAMS Innovation Fund for Medical Science (Dr. Liu Q, No.2017-I2M-1-016; Dr. Tu, 2019-I2M-2-006); Natural Science Foundation of Tianjin e China |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|--------------------|----------------------|---|--|---|---|
| | | <p>entre 03/01/2020 a 01/02/2020</p> <ul style="list-style-type: none"> N=102 | <ul style="list-style-type: none"> Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade com uso de corticoides: <ul style="list-style-type: none"> 11/17 morreram vs 40/85 sobreviveram [p = 0,184] | <p>Postdoctoral Science Foundation funded project</p> |
| Li X, et al., 2020 | Coorte retrospectiva | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com diagnóstico documentado de pneumonia por Covid-19 em Wuhan, China, de acordo com National Health Commission of China e OMS Pacientes hospitalizados entre 26/01/2020 a 05/02/2020 N=548 | <ul style="list-style-type: none"> Principais tratamentos administrados foram corticoide, antivirais, vasopressores, imunoglobulina Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Idade média: 60 anos (IQR 48-69) 269 casos graves 64/540 (11,9%) pacientes utilizaram corticosteroides pré-admissão oral. Uso de corticosteroide pré admissão foi maior em casos graves com maior dose cumulativa e maior duração quando comparado aos não graves (8% vs 15,8%) 341/548 (62,2%) pacientes utilizaram corticosteroides sistêmicos durante internação, Duração média de 4 dias e dose cumulativa média equivalente a 200 mg de prednisona. A administração de altas doses de corticosteroides (≥ 1 mg/kg/dia prednisona) foi fator de risco para mortalidade <ul style="list-style-type: none"> HR 3,5; IC95% 1,8-6,9 | <p>Science and Technology Program of Hubei Province</p> |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|--------------------|----------------------|--|--|--|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade geral durante 32 dias médios de acompanhamento <ul style="list-style-type: none"> 1,1% (3/277) não graves 32,5% (87/268) graves | |
| Xu K, et al., 2020 | Coorte retrospectiva | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com diagnóstico de Covid-19, China, de acordo com National Health Commission of China Pacientes hospitalizados entre 13/01/2020 a 19/01/2020 N=113 | <ul style="list-style-type: none"> Principais tratamentos administrados foram corticoide, antivirais Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Média idade: 52 anos Maioria dos pacientes com sintomas leves, 28,3% severos. Corticoide foi administrado em 56,6% pacientes Clearance viral (tempo) <ul style="list-style-type: none"> 15/37, 40,5% negatificação precoce 49/76, 64,5%, p = 0,025, negatificação tardia OR 1,38 (IC95% 0,52-3,65, p=0,519) | National Science and Technology Major Project of China; National Human Genetic Resources Sharing Service Platform; Sanming Project of Medicine in Shenzhen |
| Zha L et al., 2020 | Coorte retrospectiva | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com diagnóstico de Covid-19, China Todos dos pacientes com sintomas moderados Pacientes hospitalizados entre 24/01/2020 a 24/02/2020 | <ul style="list-style-type: none"> Corticoide administrado (40 mg metilprednisolona 1-2 vezes/dia) Demais tratamentos administrados foram antibióticos, antivirais Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente | <ul style="list-style-type: none"> Idade mediana: 39 anos (IQR 32-54) Tempo entre o início da doença e a admissão foi de quatro dias (IQ 2-6) Nenhum paciente morreu 11 pacientes receberam glicocorticoide por uma mediana de 5 dias (IQ 4,5-,0) nas 24 h pós internação. | NI |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|-----------------|---------------------------------|--|---|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> N=31 | | <ul style="list-style-type: none"> Estes pacientes possuíam temperatura mais alta na admissão e maior relato de sintomas clínicos na admissão, níveis mais altos de PCR e menor contagem de linfócitos versus os que não receberam corticoides. <i>Clearance</i> viral (mediana, IQR) 14 dias (11-17) sem corticoide vs 15 dias (14-16) em uso de corticoide Duração de sintomas (mediana, IQR) 6,5 dias (4-9,25) sem corticoide vs 8 dias (5-12) em uso de corticoide Tempo hospitalização (mediana, IQR) 17 dias (15,5-19,5) sem corticoide vs 20 dias (18-21) em uso de corticoide | |
| Lu et al., 2020 | Coorte retrospectiva (Preprint) | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes críticos hospitalizados com diagnóstico da Covid-19 em Wuhan, China N=244 | <ul style="list-style-type: none"> Corticoide administrado (e.g., metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona) Todos pacientes receberam antivirais | <ul style="list-style-type: none"> Média idade: 62 anos; o tempo entre o início da doença e a admissão foi de quatro dias (IQ 2-6) 151 (62%) receberam tratamento adjuvante com corticosteroides A duração média da administração (IQR) com corticosteroide foi de 8 (4-12) dias. | National Key R&D Program of China, the National Natural Science Foundation of China, the “Double First-Class” University Project, the China |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|-----------------------|---------------------------------|--|---|--|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> As disfunções de múltiplos órgãos foram mais comuns no grupo em uso de esteroides do que no grupo não esteroide. Uso de corticosteroides aumento chance para mortalidade geral (OR: 1,05; IC 95%: -1,92-2,01; valores inconsistentes). O aumento da dose de corticosteroides foi associado ao risco de mortalidade (P = 0,003) após ajuste para a tempo da administração; Cada aumento de 10 mg de hidrocortisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado: 1,04, IC 95%: 1,01-1,07). | <p>Postdoctoral Science Foundation, the Science Foundation of Jiangsu Commission of Health, and the Emergency Project for the Prevention and Control of the Novel Coronavirus Outbreak in Suzhou</p> |
| Wang, JW et al., 2020 | Coorte retrospectiva (Preprint) | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados com diagnóstico da Covid-19, China N=115 | <ul style="list-style-type: none"> Corticoide administrado (pulsoterapia metilprednisolona intravenosa 0,5-1,0 g/ dia durante 2-3 dias; ou metilprednisolona intravenosa a 1-3 mg / kg por dia durante 3-10 dias.) Demais tratamentos administrados foram antibióticos, antivirais, imunoglobulina, | <ul style="list-style-type: none"> Média idade: 59 anos 55/115 considerados pacientes críticos 73/115 (63,5%) receberam tratamento adjuvante com corticosteroides, 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticosteroide teve maior número de admissões na UTI ou | None |

| Estudo | Desenho de Estudo | Descrição do estudo e população | Intervenção | Resultados | Financiamento |
|--------|-------------------|---------------------------------|-------------------------------|--|---------------|
| | | | medicina tradicional chinesa. | <p>mortalidade (24/73, 32,9% vs. 5/42, 11,9%, $p = 0,013$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com corticoide aumentou 2,15 vezes o risco de mortalidade ou admissão na UTI (OR 2,115 IC95% 0,493 – 9,427, $p=0,308$) • | |

Legenda: CCRT, Continuous renal replacement therapy; IC, intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; IQR, Intervalo Interquartil; NI, não informado; OMS, Organização Mundial da Saúde; OR, odds ratio; PCR, Proteína C Reativa; SRDA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; TGO; transaminase glutâmico oxalacética; UTI, unidade de terapia intensiva;

Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como suas justificativas, está apresentado no **Quadro 2 e Quadro 3**.

Quadro 2 Risco de viés dos estudos incluídos (ferramenta ROBINS-I)

| Domínio / estudos | Wu 2020 | Shang 2020 | Li 2020 | Xu 2020 | Zha 2020 | Lu 2020 | Wang 2020 |
|--|---|---|---|--|--|---|---|
| Viés devido a fatores de confusão | CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes. | GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos graves, não grave e óbito. Realizada análise multivariável. | GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável. | GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável. | CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes. | GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável. | CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes. |
| Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo | CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre | CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber | CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre | CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a | CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber | CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a | CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre |

| Domínio / estudos | Wu 2020 | Shang 2020 | Li 2020 | Xu 2020 | Zha 2020 | Lu 2020 | Wang 2020 |
|--|--|--|--|---|--|--|--|
| | de vieses. | se a seleção foi livre de vieses. | de vieses. | seleção foi livre de vieses. | se a seleção foi livre de vieses. | seleção foi livre de vieses. | de vieses. |
| Viés na classificação das intervenções | CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização | CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização | CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização | CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização | CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização | CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização | CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização |
| Viés devido a desvio das intervenções | INCERTO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao | INCERTO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao | INCERTO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao | INCERTO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento | INCERTO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao | INCERTO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e | INCERTO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao |

| Domínio / estudos | Wu 2020 | Shang 2020 | Li 2020 | Xu 2020 | Zha 2020 | Lu 2020 | Wang 2020 |
|---|--|--|---|---|---|--|---|
| | tratamento | tratamento | tratamento | | tratamento | à adesão ao tratamento | tratamento |
| Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos) | <p>CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p> <p><i>As análises foram baseadas em dados não faltantes e os dados ausentes não foram imputados</i></p> | <p>CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p> <p><i>Amostra seletiva de participantes.</i></p> | <p>CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p> <p><i>Amostra seletiva de participantes. Embora aparentemente não tenha ocorrido perdas de seguimento dos pacientes, tabela dos dados basais mostram falha na coleta de informações.</i></p> | <p>GRAVE 47 pacientes foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão e 1 por transferência de hospital.</p> <p><i>Amostra seletiva de participantes, tabela dos dados de desfechos mostram falha na coleta de informações.</i></p> | <p>CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p> <p><i>Amostra seletiva de participantes.</i></p> | <p>CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p> <p><i>Amostra seletiva de participantes e estudo preprint com resultados de tamanho de efeito inconsistentes.</i></p> | <p>CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p> <p><i>Amostra seletiva de participantes e estudo preprint.</i></p> |
| Viés relacionado à avaliação/ mensuração dos desfechos | <p>MODERADO Estudo aberto, A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p> | <p>MODERADO Estudo aberto, A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p> | <p>MODERADO Estudo aberto, A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p> | <p>MODERADO Estudo aberto, A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p> | <p>MODERADO Estudo aberto, A avaliação de desfechos duros como hospitalização e exames laboratoriais é pouco</p> | <p>MODERADO Estudo aberto, A avaliação de desfechos duros como hospitalização e exames laboratoriais é pouco</p> | <p>MODERADO Estudo aberto, A avaliação de desfechos duros como hospitalização e exames laboratoriais é pouco</p> |

| Domínio / estudos | Wu 2020 | Shang 2020 | Li 2020 | Xu 2020 | Zha 2020 | Lu 2020 | Wang 2020 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | influenciada pelo conhecimento da intervenção | influenciada pelo conhecimento da intervenção | influenciada pelo conhecimento da intervenção |
| Viés relacionado ao relato dos desfechos | MODERADO Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. | MODERADO Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. | MODERADO Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. | MODERADO Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. | MODERADO Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. | MODERADO Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. | MODERADO Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. |
| Viés geral | CRÍTICO | CRÍTICO | CRÍTICO | CRÍTICO | CRÍTICO | CRÍTICO | CRÍTICO |

- *Baixo risco de viés: o estudo é comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco moderado de viés: o estudo é bom para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco sério de viés: o estudo tem limitações importantes*
- *Risco de viés crítico: o estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção.*
- *Sem informações: não há informações suficientes para permitir o julgamento.*

Quadro 3 Risco de viés das séries de casos incluídas (ferramenta do JBI para séries de casos)

| | Huang et al., 2020 | Guan et al., 2020 | Zhou et al., 2020 | Cao et al., 2020 |
|--|---|---|---|--|
| Clareza do critério de inclusão | SIM Pacientes com Covid-19 que foram diagnosticados segundo as orientações interinas da OMS e <i>International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium</i> , de 16/Dez/2019 a 2/Jan/2020 | SIM Pacientes com Covid-19 que foram diagnosticados segundo as orientações interinas da OMS, de 11/Dez/2019 a 29/Jan/2020 | SIM Primeiros 15 pacientes com Covid-19 que foram diagnosticados de 01/Jan/2020 a 29/Jan/2020 | INCERTO Todos os pacientes com Covid-19 que foram diagnosticados através de PCR de 03/Jan/2020 a 01/Fev/2020. Não descreve critérios classificação. |
| Padronização e confiança da condição mensurada entre os participantes | SIM Os prontuários eletrônicos dos pacientes foram avaliados através de questionário padronizado e conferidos por pesquisadores independentes. | SIM Os prontuários eletrônicos dos pacientes foram conferidos por pesquisadores externos. | NÃO Não descreve como foram extraídos os dados. | NÃO Não descreve como foram extraídos os dados. |
| Método adequado de identificação da condição | SIM Orientação interina da OMS e <i>International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium</i> e dados laboratoriais. | SIM Orientação interina da OMS e dados laboratoriais. | NÃO Não descreve quais critérios foram utilizados. | NÃO Não descreve quais critérios foram utilizados. |
| Inclusão consecutiva de participantes | SIM Os dados foram coletados de todos pacientes hospitalizados com Covid-19 no período. | INCERTO Não informa. | SIM Incluídos os primeiros 15 pacientes com diagnóstico confirmado | SIM Os dados foram coletados de todos pacientes hospitalizados com Covid-19 no período |
| Inclusão completa de participantes | SIM | NÃO | SIM | NÃO |

| | Huang et al., 2020 | Guan et al., 2020 | Zhou et al., 2020 | Cao et al., 2020 |
|---|---|--|--|---|
| | Relatam ter incluído todos pacientes hospitalizados com Covid-19 no período. | Havia 7736 pacientes com Covid-19, 1099 foram incluídos. | Relatam ter incluído todos pacientes hospitalizados com Covid-19 no período. | Houve exclusão de 2 transferidos durante hospitalização. |
| Clareza da caracterização sociodemográfica | SIM Apresentam características sociodemográficas na linha de base. | SIM Apresentam características sociodemográficas na linha de base. | SIM Apresentam características sociodemográficas na linha de base. | SIM Apresentam características sociodemográficas na linha de base. |
| Clareza da caracterização clínica | SIM Apresentam sinais e sintomas na linha de base. | SIM Apresentam sinais e sintomas e comorbidades na linha de base. | SIM Apresentam sinais e sintomas e comorbidades na linha de base. | SIM Apresentam sinais e sintomas e comorbidades na linha de base. |
| Clareza do relato de desfechos e seguimento | SIM Tabelas e figuras com as análises clínicas planejadas. | SIM Tabelas e figuras com as análises clínicas planejadas. | SIM Uma tabela com as resultado das análises. | SIM Tabelas e figuras com as análises clínicas planejadas. |
| Descrição clara do contexto (presenting site(s)/clinic(s) demographic information) | SIM Na introdução e discussão são apresentados dados iniciais sobre a doença. | SIM Na introdução e discussão são apresentados dados sobre a doença. | SIM Carta ao editor contextualizando a doença e possíveis implicações sobre uso de corticoides | SIM Na discussão são apresentados dados sobre a doença ou outros dados epidemiológicos. |
| Adequação da análise estatística | SIM Considerando os dados, toda a análise parece bem aplicada. | SIM Considerando os dados, toda a análise parece bem aplicada. | INCERTO Não informa. | SIM Considerando os dados, toda a análise parece bem aplicada. |
| Comentários adicionais | Amostra de conveniência | Amostra de conveniência | Amostra de conveniência | Amostra de conveniência |

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida identificou 11 estudos com dados disponíveis sobre o uso de corticoide em pacientes com diagnóstico da Covid-19. Com base nos estudos de coorte disponíveis até o momento, os corticoides não reduziram a mortalidade significativamente quando comparados ao grupo que não utilizou o medicamento.

Corticoides são amplamente utilizados na prática clínica para o tratamento de pneumonias. Entretanto, seu uso em infecções virais, em especial para a Covid-19, é controverso. Revisão sistemática publicada sobre uso desta classe de medicamentos em pacientes com coronavírus (incluindo SARS e MERS) demonstrou que pacientes críticos foram mais propensos a necessitar de terapia com corticoides (RR 1,56; IC95% 1,28-1,90). No entanto o uso de corticoide esteve associado a um aumento de 2,11 vezes da mortalidade (RR IC95% 1,13 a 3,94), tempo de internação (DMP 6,31 dias, IC95% 5,26–7,37), maior taxa de infecção bacteriana (RR = 2,08, IC95% 1,54-2,81) e hipocalemia (RR = 2,21, IC95% 1,07-4,55)[23]. Corroborando com estes achados, Russell e colaboradores recomendam que os corticosteroides não sejam utilizados na lesão pulmonar induzido por SARS-CoV-2 fora de um ensaio clínico. Embora tenham sido utilizados no gerenciamento da SARS, seu uso esteve relacionado a um pior desfecho clínico e retardamento da negatificação da carga viral[24]. Contudo, achados patológicos indicam que a SDRA desempenha um papel crucial nos casos de Covid-19 com resultados fatais, e a administração precoce de corticosteroides poderia reduzir o risco de SDRA nas infecções por vírus[25]. Ainda, consenso de especialistas recomendaram administração de cursos curtos de corticosteroides em doses baixas a moderadas, em pacientes críticos com pneumonia por Covid-19[26].

Considerando a necessidade de orientação aos profissionais envolvidos no tratamento destes pacientes, o OMS sugere que, dada a falta de eficácia e os possíveis danos, os corticosteroides 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[1].

Os achados dos estudos encontrados nesta revisão rápida apresentam vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. É necessário que os riscos e benefícios potenciais sejam cuidadosamente ponderados em cada situação.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, *preprint* e busca manual.

Como limitações desta revisão, pontua-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores, com o processo de seleção dos estudos realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas com um segundo pesquisador.

As evidências desta revisão são fracas devido a limitações dos estudos incluídos e o benefício documentado do uso de corticoides é bastante limitado. Ensaios clínicos amplos, com maior número de pacientes, são necessários para oferecer evidências robustas.

Como implicações para a prática, pontua-se que pelo menos 18 ensaios clínicos estão sendo conduzidos. Com os resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e espera-se uma maior confiança em seus resultados no sentido de apoiar a decisão de recomendar ou não recomendar o uso de corticoides para pacientes com Covid-19.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou onze estudos com dados disponíveis e 18 protocolos registrados em andamento que se propõem a avaliar os efeitos do corticoide no paciente com infecção pela Covid-19. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas e, dado os possíveis danos da sua utilização, os corticosteroides de rotina devem ser evitados, a menos que sejam

indicados por outro motivo. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

1. WHO., *WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.* .
2. Arabi, Y.M., et al., *Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2018. **197**(6): p. 757-767.
3. Faure, E., et al., *Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside?* PLoS One, 2014. **9**(2): p. e88716.
4. Lansbury, L.E., et al., *Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis.* Crit Care Med, 2020. **48**(2): p. e98-e106.
5. Schunemann, H.J. and L. Moja, *Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic.* Syst Rev, 2015. **4**: p. 4.
6. Tricco AC, Langlois E V, and Straus SE. *Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet].* . Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>.
7. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019).* . [cited 2019; Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
8. Sterne, J.A., et al., *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions.* BMJ, 2016. **355**: p. i4919.
9. Wells GA, S.B., O'Connell D, et al. . *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.* . Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
10. The Joanna Briggs Institute. *The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Series.*; Available from: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf .
11. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.* BMJ, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
12. Li, X., et al., *Risk factors for severity and mortality in adult Covid-19 inpatients in Wuhan.* The Journal of allergy and clinical immunology, 2020.
13. Lu, X., et al., *Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with Covid-19.* medRxiv, 2020: p. 2020.04.07.20056390.
14. Shang, J.a.D., Ronghui and Lu, Qiaofa and Wu, Jianhong and Xu, Shabei and Ke, Zhenghua and Cai, Zhifang and Gu, Yiya and Huang, Qian and Zhan, Yuan and Yang, Jie and Liu, Yumei and Hu, Yi and Zhang, Haiying and Huang, Huxiang and Xie, Zhibin and Li, Xin and Hu, Weihua and Gong, Jianhua and Ke, Wenbing and Shao, Zhilin and Liu, Zheng and Xie, Jungang, *The Treatment and Outcomes of Patients with Covid-19 in Hubei, China: A Multi-Centered, Retrospective, Observational Study.* 2020.
15. Wang, D., et al., *No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019 : A Retrospective Cohort Study.* medRxiv, 2020: p. 2020.04.21.20066258.

16. Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA Intern Med, 2020.
17. Xu, K., et al., *Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with Covid-19*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020.
18. Zha, L., et al., *Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19)*. Medical Journal of Australia, 2020. **n/a**(n/a).
19. Cao, J., et al., *Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020.
20. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
21. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
22. Zhou, W., et al., *Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia*. Signal Transduct Target Ther, 2020. **5**(1): p. 18.
23. Zhang, J., et al., *Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(3): p. e11-e12.
24. Russell, C.D., J.E. Millar, and J.K. Baillie, *Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 473-475.
25. Xu, Z., et al., *Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(4): p. 420-422.
26. Shang, L., et al., *On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia*. The Lancet, 2020. **395**(10225): p. 683-684.
27. Fu, Y., Y. Cheng, and Y. Wu, *Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools*. Virol Sin, 2020.
28. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA - Journal of the American Medical Association, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
29. Bousquet, J., et al., *Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in Covid-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement*. Allergy, 2020.
30. Wan, S., et al., *Clinical features and treatment of Covid-19 patients in northeast Chongqing*. J Med Virol, 2020.
31. Sarma, P., et al., *Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach*. Indian Journal of Pharmacology, 2020. **52**(1): p. 1-5.
32. Zhou, C., et al., *Covid-19 with spontaneous pneumomediastinum*. The Lancet Infectious Diseases, 2020. **20**(4): p. 510.
33. Zheng, C., et al., *Risk-adapted Treatment Strategy For Covid-19 Patients*. Int J Infect Dis, 2020.
34. Zheng, F., et al., *Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China*. Curr Med Sci, 2020.
35. Du, Y., et al., *Clinical Features of 85 Fatal Cases of Covid-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2020.
36. Han, Y., et al., *Covid-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster*. Clinical Immunology, 2020. **214**.

37. Lee, K.Y., J.W. Rhim, and J.H. Kang, *Early preemptive immunomodulators (Corticosteroids) for severe pneumonia patients infected with SARS-COV-2*. Korean Journal of Pediatrics, 2020. **63**(4): p. 117-118.
38. Lee, N., et al., *Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients*. Journal of clinical virology, 2004. **31**(4): p. 304-309.
39. Li, R., et al., *Clinical characteristics of 225 patients with Covid-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China*. Journal of Clinical Virology, 2020. **127**.
40. Ritchie, A.I. and A. Singanayagam, *Immunosuppression for hyperinflammation in Covid-19: a double-edged sword?* The Lancet, 2020. **395**(10230): p. 1111.
41. Zhong, Z., et al., *Clinical characteristics and immunosuppressants management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2020.
42. Shang, L., et al., *On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia*. Lancet, 2020. **395**(10225): p. 683-684.
43. OMS, *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when Covid-19 disease is suspected*. 2020.
44. CDC., *Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (Covid-19)*. 2020.
45. Mehta, P., et al., *Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet, 2020. **395**(10229): p. 1033-1034.
46. Zhu, L., et al., *Successful recovery of Covid-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression*. Am J Transplant, 2020.

ANEXOS

ANEXO 1 Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

| Base de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|------------------|---|------------|
| Cochrane Library | <p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "SARS CoV"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees OR corticosteroid OR Glucocorticoids OR hydrocortisone OR MeSH</p> | 6 |

| | | |
|-------------------------|--|----|
| | descriptor: [Hydroxycorticosteroids] explode all trees OR Hydroxycorticosteroids OR MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees OR Beclomethasone OR MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees OR Fluticasone OR MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees OR Budesonide OR MeSH Descriptor:[Methylprednisolone] explode all trees OR Methylprednisolone OR MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees OR cortisol OR Hydrocortisone #6 #4 AND #5 | |
| Embase | #1 ('corticosteroid'/exp OR 'corticosteroid' OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone' OR 'beclomethasone'/exp OR 'beclomethasone' OR 'fluticasone'/exp OR 'fluticasone' OR 'budesonide'/exp OR 'budesonide' OR 'corticosteroids'/exp OR 'corticosteroids' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'corticoids' OR 'cortisol'/exp OR 'cortisol') AND [embase]/lim #2 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2' #3 #1 AND #2 | 74 |
| Medrxiv | #1("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "Covid-19") #2 (corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol) #3 #1 AND #2 | 94 |
| MEDLINE (via PubMed) | #1 (((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2))) #2 ("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Beclomethasone"[Mesh] OR "Fluticasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR corticosteroids OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR methylprednisolone OR corticoids OR cortisol OR Hydrocortisone OR prednisone OR prednisolone OR beclomethasone OR fluticasone OR budesonide) #3 #1 AND #2 | 16 |
| Opengrey | #1 (corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol) #2. (covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus) #3 #1 AND #2 | 0 |
| ClinicalTrials.gov | corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol COVID 19 OR Covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 | 16 |

ANEXO 2 Justificativa de exclusão estudos

| Estudo | Justificativa para exclusão |
|---------------------------|--|
| Arabi et al., 2020[2] | Aborda o uso de corticosteroides em infecções respiratórias virais. Não apresenta dados específicos para Covid-19. |
| Fu et al., 2020[27] | Não aborda terapêutica, apenas discute possíveis mecanismos de desenvolvimento da doença. |
| Wang et al., 2020[28] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes. |
| Wang et al. 2020[28] | Duplicata estudo já incluído. |
| Bousquet et al., 2020[29] | Aborda o uso de corticosteroides nasal em pacientes com Covid-19 que utilizavam medicamento previamente para alergia. |
| Wan et al., 2020 [30] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes. |
| Sarma et al., 2020[31] | Não aborda terapêutica, apenas discute possíveis mecanismos de ação do medicamento. |
| Zhou et al., 2020[32] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido ao paciente (estudo de caso). |
| Zheng et al., 2020[33] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes. |
| Zheng, et al., 2020[34] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido ao paciente. |
| Du et al., 2020 [35] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes. |
| Han et al., 2020 [36] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides. |
| Lee et al., 2020 [37] | Delineamento de estudo |
| Lee et al., 2004 [38] | Não avalia população de interesse. |

| | |
|---------------------------|---|
| Li et al.,2020 [39] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes. |
| Ritchie et al., 2020 [40] | Delineamento de estudo |
| Shang et al., 2020 [26] | Delineamento de estudo |
| Zhong et al., 2020 [41] | Não avalia desfechos da terapia com corticosteroides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes. |
| Zhang et al., 2020[23] | Delineamento de estudo |
| Russel et al., 2020[24] | Delineamento de estudo |
| Shang et al., 2020[42] | Delineamento de estudo |
| OMS, 2020[43] | Delineamento de estudo |
| CDC, 2020[44] | Delineamento de estudo |
| Mehta et al., 2020[45] | Delineamento de estudo |
| Zhu et al., 2020[46] | Delineamento de estudo |

ANEXO 3 Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|-------------|----------------------|----------------------------|------------|---|----------------|---------------------------|--|---|
| NCT04348305 | Recrutando | Abril 2020 / Dezembro 2021 | ECR fase 3 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=1000) | Hidrocortisona | | Sobrevida Mortalidade Reações adversas Tempo fora do hospital Qualidade de vida | Scandinavian Critical Care Trials Group Rigshospitalet, Denmark Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research University of Copenhagen Aarhus University Hospital |
| NCT04359511 | Ainda não recrutando | Mai 2020 / Setembro 2020 | ECR fase 3 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=210) | Prednisona | Terapia de suporte padrão | Taxa de melhora clínica Taxa pacientes se necessidade de oxigênio suplementar Taxa alta hospitalar Tempo para alta hospitalar | University Hospital, Tours |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|--------------|------------|----------------------------|------------|--|-------------|------------|--|-------------------------|
| | | | | | | | Taxa de admissão em UTI Mortalidade | |
| NCT0434 4288 | Recrutando | Abril 2020 / Novembro 2020 | ECR fase 2 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=304) | Prednisona | Controle | Taxa de melhora clínica Melhora radiológica Taxa pacientes Taxa alta hospitalar Taxa de uso de ventilação Tempo para alta hospitalar Taxa de admissão em UTI Taxa de eventos adversos Taxa de coinfeções | Hospices Civils de Lyon |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|--------------|------------|----------------------------|----------------|--|-------------------------------------|---|--|---|
| | | | | | | | Mortalidade | |
| NCT0433 1470 | Recrutando | Abril 2020 / maio 2021 | ECR fase 3 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=120) | Levamisol + Budesonida + Formoterol | Lopinavir / Ritonavir + hidroxicloroquina | Melhora radiológica Status físico paciente | Fasa University of Medical Sciences |
| NCT0434 3729 | Recrutando | Abril 2020 / setembro 2020 | ECR fase 2 | Pacientes adultos com Covid-19, SARS (n=420) | Metilprednisona | Placebo | Mortalidade Taxa pacientes com SARS Necessidade intubação Alteração no índice de oxigenação | Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado |
| NCT0432 3592 | Recrutando | Março 2020 / maio 2020 | ECR fase 2 e 3 | Pacientes adultos com Covid-19, SARS, ARDS (n=104) | Metilprednisona | Terapia de suporte padrão | Mortalidade Taxa de admissão em UTI Necessidade intubação Negativação Uso de ventilação | University of Trieste |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|--------------|----------------------|---------------------------|------------|--|-----------------|--------------|---|--|
| NCT0434 5445 | Ainda não recrutando | Abril 2020 / outubro 2020 | ECR fase 3 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=310) | Metilprednisona | Tocilizumabe | <p>Taxa de ventilação mecânica</p> <p>Tempo em ventilação mecânica</p> <p>Taxa de admissão em UTI</p> <p>Taxa melhora clínica</p> <p>Tempo de hospitalização e UTI</p> <p>Mortalidade</p> | University of Malaya |
| NCT0434 1038 | Recrutando | Abril 2020 / julho 2020 | ECR fase 3 | Pacientes adultos com Covid-19 e lesão pulmonar (n=84) | Metilprednisona | Tacrolimus | <p>Tempo para melhora clínica</p> <p>Tempo melhora sintomas respiratórios</p> <p>Tempo para normalização PCR, D-dímeros, ferritina</p> | Hospital Universitari de Bellvitge Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|-------------|----------------------|----------------------------|------------|--|-----------------|--|---|--|
| | | | | | | | <p>Impacto uso de imunossuppressores</p> <p>Tempo até a alta hospitalar</p> <p>Necessidade de suporte ventilatório</p> | |
| NCT04273321 | Suspenso | Fevereiro 2020 / maio 2020 | ECR fase 3 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=84) | Metilprednisona | NI | <p>Taxa falha tratamento</p> <p>Taxa de cura</p> <p>Taxa negatificação</p> <p>Mortalidade</p> <p>Taxa de admissão UTI</p> | Beijing Chao Yang Hospital |
| NCT04355637 | Ainda não recrutando | Abril 2020 / outubro 2020 | ECR fase 4 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=300) | Budesonida | Terapia de suporte padrão para pneumonia | <p>Taxa admissão UTI</p> <p>Taxa recusa UTI</p> <p>Taxa complicações PCR, D-dímeros,</p> | Sara Varea Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|--------------|------------|--------------------------|------------|--|-----------------|-------------|--|--|
| | | | | | | | ferritina, leucócitos, LDH | |
| NCT0435 5247 | Recrutando | Abril 2020 / julho 2020 | ECR fase 2 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=20) | Metilprednisona | NI | Taxa melhora clínica | Auxilio Mutuo Cancer Center |
| NCT0432 9650 | Recrutando | Abril 2020 / maio 2020 | ECR fase 2 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=200) | Metilprednisona | Siltuximabe | Taxa admissão UTI Tempo permanência na UTI Melhora sintomas clínicos Taxa necessidade de suporte ventilatório Taxa e tempo de ventilação mecânica Tempo hospitalização Mortalidade | Judit Pich Martínez Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|-------------|------------|-----------------------------|----------------|--|-----------------------------|---------------------------|---|--|
| NCT04263402 | Recrutando | Fevereiro 2020 / julho 2020 | ECR fase 4 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=100) | Metilprednisolona 40-80mg/d | Metilprednisolona <40mg/d | <p>Taxa remissão doença</p> <p>Taxa e tempo para piora quadro clínico</p> <p>Taxa remissão sintomas respiratórios</p> <p>Alterações laboratoriais e radiológicas</p> <p>Carga viral</p> | Tongji Hospital |
| NCT04244591 | Completo | Janeiro 2020 / Abril 2020 | ECR fase 2 e 3 | Pacientes adultos com Covid-19 (n=80) | Metilprednisolona | Terapia de suporte padrão | <p>Lesão pulmonar</p> <p>Diferença da PaO₂/FiO₂</p> <p>Suporte ventilatório</p> <p>Clearance viral</p> <p>Mortalidade</p> <p>Escore SOFA</p> | <p>Peking Union Medical College Hospital</p> <p>Zhongda Hospital</p> <p>Zhongnan Hospital</p> <p>Renmin Hospital of Wuhan University</p> |

| Estudo | Status | Data Prevista Início/Fim | Desenho | Participantes (n) | Intervenção | Comparador | Principais desfechos | Financiamento |
|-------------|----------------------|---------------------------|------------|--|--------------|---------------------------|---|--------------------------------|
| NCT04360876 | Ainda não recrutando | Maio 2020 / dezembro 2020 | ECR fase 2 | Pacientes adultos com Covid-19 e ARDS (n=90) | Dexametasona | Placebo | Tempo livre da ventilação mecânica Taxa melhora clínica Mortalidade hospitalar Mortalidade Tempo de hospitalização | University of Colorado, Denver |
| NCT04327401 | Recrutando | Abril 2020 / Agosto 2020 | ECR fase 3 | Pacientes adultos com Covid-19 e ARDS (n=90) | Dexametasona | Terapia de suporte padrão | Tempo livre da ventilação mecânica Tempo de uso de ventilação mecânica Taxa melhora clínica Mortalidade Escore SOFA | Outros Indústria |

ANEXO 4 Resumos dos achados (GRADE)

Pergunta 5: Uso de corticoides versus não uso em paciente com Covid-19

Contexto: Devemos utilizar corticoides no paciente com Covid-19?

Bibliografia: Huang et al., 2020; Zhou et al., 2020; Wu et al., 2020; Guan et al., 2020; Shang et al., 2020; Cao J, et al., 2020; Li X, et al., 2020; Xu K, et al., 2020; Zha L et al., 2020; Lu et al., 2020; Wang, JW et al., 2020

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |

Melhora de quadro respiratório


| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|-----------|------------------------|--------|--|---------------------|------------|
| 2 | estudo observacional | grave ^{a,b} | grave ^c | não grave | não grave ^d | nenhum | <p>Após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRA por Covid-19 apresentaram (Zhou et al., 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento significativo de SpO2 nos dias 3 e 9 (p=0,030 e p=0,012, respectivamente); - Aumento nos valores da razão de PaO2 e FiO2 no dia 9 (p=0,034) <p>Em série de casos com 1099 pacientes com Covid-19, 8,3% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica após o início da terapia com corticosteroides (Guan et al., 2020) ^e</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|-----------|------------------------|--------|--|---------------------|------------|

Alteração em exames laboratoriais

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|------------------------|----------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| 2 | estudo observacional | grave ^{a,b} | grave ^c | não grave | não grave ^d | nenhum | <p>Após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRA por Covid-19 apresentaram:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução dos valores de PCR nos dias 4 e 10 (p=0,003 e p=0,035, respectivamente) - Redução nos valores de fibrinogênio no dia 4 (p=0,014) - Redução nos valores de D-dímero nos dias 4, 7 e 10 (p=0,019, p=0,027 e p=0,047, respectivamente) (Zhou et al., 2020). <p>Pacientes que sobreviveram a Covid-19 grave que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticosteroides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré tratamento. Pacientes com Covid-19 que evoluíram a óbito que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Não houve diferença com significância estatística no pré e pós tratamento no grupo que não recebeu corticosteroides e entre os grupos que receberam e não receberam o medicamento (Shang et al., 2020).</p> <p>Estudo avaliou 113 (28% sintomas severos), dos quais 56,6% utilizaram corticoides. O tratamento com corticosteroides foi relacionado a tempo prolongado para clearance viral (15/37 pacientes com clearance precoce, 40,5% versus 49/76 com clearance tardio, 64,5%, p = 0,025; OR 1,38 (IC95% 0,52-3,65, p=0,519) (Xu et al.,2020)</p> <p>11/31 pacientes com sintomas moderados receberam prednisolona (40 mg 1 a 2/dia por média de 5 dias). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados sobre carga viral ou clínicos (duração de sintomas, tempo hospitalização, comprometimento renal ou hepático) entre os pacientes que receberam e aqueles que não receberam corticosteroide (Zha et al.,2020)</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |

Mortalidade

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|-----------|------------------------|--------|---|--|---------|
| 3 | estudo observacional | grave ^{a,b} | grave ^c | não grave | não grave ^d | nenhum | <p>Em coorte retrospectiva com 201 pacientes com Covid-19, 62 (30,8%) receberam corticosteroides. Neste estudo, o uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRA (HR=0,38, IC95%: (0,20 – 0,72), p=0.003) (Wu et al., 2020). Em estudo com 1099 pacientes internados por Covid-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 2,5% evoluíram a óbito. (Guan et al., 2020).</p> <p>Em coorte retrospectiva com 416 pacientes internados por Covid-19, 51 faleceram. Destes, 84% receberam corticosteroides (metilprednisolona, acetato de prednisona e dexametasona) (Shang et al., 2020). Serie de casos avaliou 102 pacientes, onde 50% utilizaram metilprednisolona. Não houve diferença entre os grupos que sobreviveram e não sobreviveram em relação ao uso de terapia com glicocorticoides [p = 0,184] (Cao et al.,2020)</p> <p>Coorte retrospectiva onde 341/548 (62,2%) pacientes utilizaram corticosteroides sistêmicos durante internação, com duração média de 4 dia, média equivalente a 200 mg de prednisona).</p> <p>-A administração de altas doses de corticosteroides (≥ 1 mg/kg/d prednisona) foi fator de risco para mortalidade (HR 3,5; IC95% 1,8-6,9) durante a hospitalização (Li et al., 2020).</p> <p>151/244 (62%) receberam tratamento adjuvante com corticosteroides (equivalente a hidrocortisona: 100-800mg / d) por em média 8 dias. As disfunções de múltiplos órgãos foram mais comuns no grupo em uso de esteroide do que no grupo não esteroide.</p> <p>-Uso de corticosteroides não mostrou associação com aumento chance para mortalidade geral (OR: 1,05; IC 95%: - 1,92-2,01).</p> <p>- Comparando pacientes em uso de corticoide, versus os que não utilizaram, cada aumento de 10 mg de hidrocortisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado: 1,04; IC 95%: 1,01-1,07). (Lu et al.,2020).</p> <p>Em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticosteroides, 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo</p> |  <p>MUITO BAIXA</p> | CRÍTICO |
|---|----------------------|----------------------|--------------------|-----------|------------------------|--------|---|--|---------|

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| | | | | | | | corticosteroide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73, 32,9% vs. 5/42, 11,9%, p = 0,013). -OR mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 – 9,427, p=0,308) (Wang et al.,2020) | | |

Admissão em UTI

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------------|---------|
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Em 1099 pacientes internados por Covid-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 16,2% foram internados em UTI (Guan et al., 2020) Em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticosteroides, 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticosteroide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73, 32,9% vs. 5/42, 11,9%, p = 0,013) -OR mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 – 9,427, p=0,308) (Wang et al.,2020) | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------------|---------|

Tempo de internação hospitalar

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------------|---------|
| 1 | estudo observacional | grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | Em coorte de 416 pacientes com Covid-19, observou-se que: -Sobreviventes comuns (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ))]: 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05. -Sobreviventes críticos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ))]: 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05. -Óbitos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(média(IIQ))]: 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), respectivamente, p>0,05. (Shang et al., 2020) | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------------|---------|

IC: Intervalo de confiança. Explicações; a. Alto risco de viés (série de casos), b. Moderado risco de viés (NOS-Scale), c. Alguns estudos mostram benefícios, outros riscos ou nulidade de efeito. d. Imprecisão gerada pela heterogeneidade dos dados. e. IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; IIQ, Intervalo Interquartil; PaO₂, Pressão parcial de Oxigênio; FIO₂, fração inspirada de O₂; PCR, Proteína C Reativa; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório; SpO₂, Saturação de Oxigênio; UTI, Unidade de Terapia Intensiva
GRADE Working Group grades of evidence

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito



Moderada certeza: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa certeza: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito. Muito baixa certeza: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito. Explicações para redução da certeza das evidências: a. Risco crítico de viés pela ROBINS-I. Redução de dois níveis (-2); b. Estudo único. Redução de dois níveis (-2); c. Estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão. Redução de dois níveis (-2); d. Gradiente resposta não avaliado. Redução de um nível (-1) e. Estudo único. Pequeno tamanho amostral. Redução de dois níveis (-2)