



Escritório Regional para a

**Organização
Mundial da saúde**

África

**CONJUNTO DE DOCUMENTOS DE INFORMAÇÃO SINTÉTICOS DO
ESCRITÓRIO REGIONAL DA OMS PARA A ÁFRICA SOBRE A COVID-19**

VOLUME 1: GESTÃO DE CASOS DE COVID-19 - OPÇÕES DE TRATAMENTO

**NÚMERO 001-02: Eficácia dos Corticosteróides em doentes com pneumonia por
COVID-19**

Com base na informação disponível a 12 de Junho de 2020

Número 001-02: Eficácia dos Corticosteróides em doentes com pneumonia por COVID-19

WHO/AF/ARD/DAK/14/2020

© Escritório Regional da OMS para a África, 2020

Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença de Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>).

Nos termos desta licença, é possível copiar, redistribuir e adaptar o trabalho para fins não comerciais, desde que dele se faça a devida menção, como abaixo se indica. Em nenhuma circunstância, deve este trabalho sugerir que a OMS aprova uma determinada organização, produtos ou serviços. O uso do logótipo da OMS não é autorizado. Para adaptação do trabalho, é preciso obter a mesma licença de Creative Commons ou equivalente. Numa tradução deste trabalho, é necessário acrescentar a seguinte isenção de responsabilidade, juntamente com a citação sugerida: “Esta tradução não foi criada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A OMS não é responsável, nem pelo conteúdo, nem pelo rigor desta tradução. A edição original em inglês será a única autêntica e vinculativa”.

Qualquer mediação relacionada com litígios resultantes da licença deverá ser conduzida em conformidade com o Regulamento de Mediação da Organização Mundial da Propriedade Intelectual.

Citação sugerida. Eficácia dos Corticosteróides em doentes com pneumonia por COVID-19. Brazzaville: Organização Mundial da Saúde, Escritório regional para a África; 2020. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://apps.who.int/iris/>.

Vendas, direitos e licenças. Para comprar as publicações da OMS, ver <http://apps.who.int/bookorders>. Para apresentar pedidos para uso comercial e esclarecer dúvidas sobre direitos e licenças, consultar <http://www.who.int/about/licensing>.

Materiais de partes terceiras. Para utilizar materiais desta publicação, tais como quadros, figuras ou imagens, que sejam atribuídos a uma parte terceira, compete ao utilizador determinar se é necessária autorização para esse uso e obter a devida autorização do titular dos direitos de autor. O risco de pedidos de indemnização resultantes de irregularidades pelo uso de componentes da autoria de uma parte terceira é da responsabilidade exclusiva do utilizador.

Isenção geral de responsabilidade. As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Mundial da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico ou as autoridades de qualquer país, território, cidade ou zona, nem tampouco sobre a demarcação das suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas e tracejadas nos mapas representam de modo aproximativo fronteiras sobre as quais pode não existir ainda acordo total.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Mundial da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Salvo erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registado.

A OMS tomou todas as precauções razoáveis para verificar a informação contida nesta publicação. No entanto, o material publicado é distribuído sem nenhum tipo de garantia, nem expressa nem implícita. A responsabilidade pela interpretação e utilização deste material recai sobre o leitor. Em nenhum caso se poderá responsabilizar a OMS por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

Concepção gráfica e impressão: Escritório Regional da OMS para a África, República do Congo

1	DOCUMENTO DE INFORMAÇÃO SINTÉTICO NÚMERO: 001-02
2	ÁREA DE INVESTIGAÇÃO: Gestão de Casos de COVID-19 - Opções de tratamento
3	TÍTULO: Eficácia dos Corticosteróides em doentes com pneumonia por COVID-19
4	DATA DA PUBLICAÇÃO: 03/7/2020
5	<p>CONTEXTO</p> <p>Existe uma necessidade crescente de facultar dados factuais sobre COVID-19, reconhecendo as necessidades dos decisores políticos. Este documento de informação sintético pretende resumir os resultados dos estudos relevantes de forma atempada, facilitando a sua utilização no âmbito da tomada de decisões.</p> <p>O surto de infeções pelo novo coronavírus, COVID-19, tornou-se rapidamente uma pandemia e uma emergência de saúde a nível mundial. Actualmente, não existem terapias antivirais, e a gestão da doença é feita sobretudo ao nível de assistência [1], embora existam vários estudos em investigação para o tratamento desta doença potencialmente fatal, e alguns deles começaram já a apresentar resultados encorajadores.</p> <p>O aumento do conhecimento sobre a patofisiologia da infeção por SARS-CoV-2 tem levado à ponderação do uso de alguns medicamentos esteróides como potenciais opções de tratamento para gerir a COVID-19. Neste documento, resumiremos de forma crítica os resultados sobre os efeitos positivos ou negativos dos esteróides utilizados habitualmente para tratar outras doenças no âmbito específico desta situação particular de COVID-19.</p> <p>A taxa de mortalidade em doentes com COVID-19 é elevada no caso de doentes com factores de risco elevado, sendo a obesidade, a idade avançada (>65 anos), o sexo masculino, hipertensão, AVC, doença coronária, insuficiência cardíaca, diabetes mal controlados, doenças respiratórias obstrutivas crónicas, doença renal crónica, e cancro alguns dos factores determinantes nas mortes por COVID-19 [2]. Os doentes com pneumonia grave por COVID-19 apresentavam marcadores inflamatórios elevados, como CRP, IL-6 e ferritina, indicando a ocorrência da fase de reacção inflamatória. Entretanto, a maioria dos doentes desenvolveu febre, tosse, dispneia e uma redução acentuada na saturação de oxigénio, que representam as manifestações clínicas precoces de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA). É este o indicador que determina a autorização para o uso de corticosteróides para tratar estes doentes [3]. Os médicos estão a manifestar preocupação sobre se os esteróides usados para tratar doenças crónicas, como a artrite reumatóide e a asma, afectaram o desfecho da COVID-19 [4]. Dezasseis estudos examinaram a eficácia de tratar doentes de COVID-19 com medicamentos anti-inflamatórios, sobretudo corticosteróides.</p>
6	<p>ESTRATÉGIA E MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO</p> <p>Os estudos consistiram na utilização de quatro bases de dados – PUBMED, OMS sobre a COVID-19, IRIS (Repositório Institucional da OMS para a Partilha de Informação) e Google Scholar – para aceder a artigos publicados entre 1 de Dezembro de 2019 e 12 de Junho de 2020 contendo estudos relevantes sobre (COVID-19 ou SARS ou MERS ou coronavírus) e “corticosteróides”. Ensaio clínico randomizado controlado disponíveis para análise, estudos caso-controlo e de coorte, e séries de casos foram considerados elegíveis para inclusão desde que os dados estivessem disponíveis.</p> <p>O primeiro levantamento visou examinar trabalhos sobre o assunto e abrangendo elementos factuais referentes a África. Graças a esta estratégia de pesquisa, foram encontrados 106 títulos e resumos de estudos. Todos eles foram realizados fora de África.</p> <p>Foram seleccionadas 16 publicações de acordo com critérios de consistência para avaliar a eficácia do tratamento com corticosteróides de doentes com doença por coronavírus 19 (COVID-19) considerados objectivos para este documento de informação sintético.</p>
7	SÍNTESE DA LITERATURA PUBLICADA A NÍVEL MUNDIAL SOBRE O ASSUNTO

A dexametasona é o primeiro medicamento a ter comprovadamente salvo vidas no âmbito da RECOVERY (avaliação randomizada de terapias de COVID-19), um ensaio clínico randomizado realizado para testar uma série de potenciais tratamentos para a COVID-19, e o efeito da dexametasona foi o mais evidente junto dos pacientes gravemente doentes ligados a ventiladores. A dexametasona reduziu as mortes em um terço em doentes ligados a ventiladores (proporção da taxa 0,65 [95% intervalo de confiança 0,48 a 0,88]; $p=0,0003$), e em um quinto nos doentes apenas sob administração de oxigénio (0,80 [0,67 a 0,96]; $p=0,0021$). Não foram verificados benefícios junto dos doentes que não necessitavam de assistência respiratória (1,22 [0,86 a 1,75]; $p=0,14$) [5].

Actualmente, existe uma escassez de provas da eficácia de corticosteróides inalados (CEI) no tratamento de doentes com COVID-19 [6].

Em todos os estudos analisados, não foi recomendado o tratamento sistémico com esteróides para a COVID-19. Três casos registados de pneumonia por COVID-19 foram tratados com sucesso com ciclesonida inalado. A lógica do tratamento é mitigar a inflamação local com um esteróide inalado que permanece no pulmão e inibir a proliferação do vírus através de actividade antiviral. São necessários estudos mais abrangentes e em maior quantidade para confirmar o resultado destes casos [7]. A terapêutica convencional para asma, incluindo os corticosteróides inalados, a imunoterapia alérgica e o anticorpo monoclonal anti-IgE, pode também reduzir os riscos de os asmáticos sofrerem infecção pelo vírus aliviando a inflamação ou aumentando as defesas antivirais.

Estudos indicam que nos pacientes com pneumonia grave por COVID-19, a aplicação de corticosteróides precoce, em doses reduzidas e a curto prazo foi associada a uma melhoria mais rápida dos sintomas clínicos e à absorção do foco pulmonar [8,9,10].

Nas pessoas com COVID-19, os corticosteróides podem teoricamente modular a resposta inflamatória e reduzir o risco de o doente desenvolver SDRA [11]. Do ponto de vista de uma avaliação de análise sistemática de qualidade, neste momento existem apenas provas de qualidade muito fraca retiradas de um relato de uma série de casos do Japão, em que se verificaram melhorias em três doentes com COVID-19 que necessitavam de oxigénio mas não de assistência por ventilador, após lhes ter sido administrado ciclesonida inalado [12].

8 SÍNTESE DA LITERATURA ESPECÍFICA A ÁFRICA SOBRE O ASSUNTO

Não encontrada

9 CONCLUSÕES SOBRE A POLÍTICA A ADOPTAR

- ✚ Os pacientes gravemente doentes ligados a ventiladores e aqueles que recebem oxigenoterapia mas que não estão ligados a ventiladores podem receber dexametasona em doses baixas ou moderadas de seis miligramas por dia (oralmente ou através de injeção intravenosa) durante dez dias [5].
- ✚ Os corticosteróides podem reduzir a taxa de mortalidade em doentes com COVID-19 e SDRA. No caso dos doentes com COVID-19 grave mas sem SDRA, os dados relativos aos benefícios, com base em diferentes conjuntos de dados, é inconsistente e de muito fraca qualidade [13].
- ✚ Durante a fase de reacção inflamatória, a maioria dos doentes desenvolveu manifestações clínicas precoces de SDRA e um declínio acentuado na saturação de oxigénio. A administração de corticosteróides é indicada para tratar estes doentes, e uma aplicação precoce de um corticosteróide em doses baixas pode melhorar o efeito do tratamento, apresentando uma melhoria dos sintomas de hipoxia e febre, encurtando a duração da doença, e acelerando a absorção do foco. Com o benefício de uma monitorização da doença e de uma gestão cuidadosa, nenhum destes doentes sofreu quaisquer complicações graves provocadas pelos corticosteróides. A formulação de corticosteróide utilizada no estudo de coorte foi metilprednisolona, um corticosteróide de efeito mediano com uma meia-vida de 12-36, um medicamento comprovadamente associado a um nível de imunossupressão mais intenso [14]. A dosagem, duração e via de administração da

metilprednisolona pode ser de 1-2mg/kg/dia durante 5-7 dias por via de injeção intravenosa. No entanto, a dosagem e duração específicas para cada doente devem ser determinadas de acordo com as manifestações clínicas, a contagem de leucócitos e linfócitos, o índice inflamatório e a extensão das lesões [8].

- ✚ A Sociedade Torácica Chinesa publicou o seguinte consenso de especialistas sobre a utilização de corticosteróides para tratar pneumonia por CoV-2 SARS [15,16]:
 - ✓ Antes de se utilizarem corticóides, os riscos e benefícios devem ser considerados cuidadosamente;
 - ✓ Os corticosteróides devem ser usados com precaução em pacientes gravemente doentes com pneumonia por CoV-2 SARS;
 - ✓ Em doentes com hipoxemia provocada por uma doença subjacente ou que utilizam corticosteróides regularmente para tratamento de doenças crónicas, o uso de esteróides adicionais deve ser feito cautelosamente;
 - ✓ A dosagem deve ser baixa a moderada (equivalente a $\leq 0,5-1$ mg/kg/dia de metilprednisolona) e o tratamento deve ser de curta duração (≤ 7 dias).

- ✚ Durante a actual situação de pandemia, a terapia com corticosteróides não é recomendada para infecções bacterianas de otorrinolaringologia.

- ✚ Em rinologia, não existe indicação para a utilização de terapia corticosteróide sistémica durante a situação actual de COVID-19, sobretudo nos casos de polipose nasossinusal ou sinusite infecciosa ou muito dolorosa. No entanto, é recomendado aos doentes que continuem a sua terapia corticosteróide local habitual, em spray nasal ou por inalação. Os tratamentos com sprays nasais corticosteróides podem ser receitados quando não existe nenhuma terapêutica alternativa. No entanto, o tratamento com aerossóis corticosteróides deve ser evitado devido ao risco de propagação do vírus às pessoas na proximidade do doente.

No caso de paralisia de Bell de grau V e VI, de acordo com a escala de House-Brackmann, recomenda-se um curso de tratamento de uma semana com corticosteróides orais. A terapia corticosteróide também é recomendada nos casos de perda repentina de audição de mais de 60 dB, quer por via de injeções intratimpânicas ou de medicação oral durante uma semana. Por último, a terapia corticosteróide sistémica ou local não é indicada para infecções de otorrinolaringologia [4].

- ✚ Nos casos positivos confirmados de doentes com pneumonia por COVID-19, pode ser indicado o seguinte tratamento:
 - ✓ A: Ciclesonida (Alvesco) 200 µg Inalador (56 doses/kit), 2 vezes por dia, 2 inalações por cada vez
 - ✓ B: Ciclesonida (Alvesco) 200 µg Inalador (56 doses/kit), 3 vezes por dia, 2 inalações por cada vez

Utilize a opção A como base, e considere alterar para a opção B em casos graves e nos casos em que o efeito não é suficiente. Tendo em conta que o medicamento tem de chegar à zona afectada, uma “inalação profunda” é o método de administração mais razoável de momento [16].

10 INVESTIGAÇÃO EM CURSO NA REGIÃO AFRICANA

Não encontrada

11 RECOMENDAÇÕES DO ESCRITÓRIO REGIONAL DA OMS PARA A ÁFRICA NO QUE DIZ RESPEITO AO PROSEGUIMENTO DAS INVESTIGAÇÕES

O Escritório Regional da OMS para a África convida todos os investigadores a documentar cientificamente a eficácia dos corticosteróides em doentes com pneumonia por COVID-19. Além disso, é necessário dedicar mais atenção e prestar mais esclarecimentos sobre as interacções entre a COVID-19 e as doenças pulmonares crónicas na Região Africana.

O Escritório Regional da OMS para a África encoraja a partilha de investigação e conhecimento científicos sobre o uso de corticosteróides em doentes com pneumonia por COVID-19.

12 REFERÊNCIAS

1. P Virgil Schijns & Ed C. Lavelle. Prevention and Treatment of COVID-19 Disease by Controlled Modulation of Innate Immunity. doi.org/10.1002/eji.202048693
2. <http://www.ebola.sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/obesite-et-covid-19>; <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports>)
3. Munck A, Guyre PM. Corticosteroid physiology, pharmacology and stress. *Adv Exp Med Biol.* 1986; 196:81-96.
4. David M.G. Halpin, Dave Singh, e Ruth M. Hadfield: Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective.
5. <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19.
6. P. Herman, C. Vincent, C. Parietti Winkler, N. Loundon, V. Couloigner, F. Tankere, S. Tringali, P. Gallet, J.-F. Papon, M. Montava, J.-P. Lavieille, A. Charpiot, e S. Schmerber: Consensus statement. Corticosteroid therapy in ENT in the context of the COVID-19 pandemic. **doi: 10.1016/j.anorl.2020.04.014**
7. Shuang Liu, Yuxiang Zhi & Sun Ying. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic.
8. Yin Wang, Weiwei Jiang, Qi He, Cheng Wang, Baoju Wang, Pan Zhou, Nianguo Dong, Qiaoxia Tong. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. **doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342**
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2019. www.ginasthma.org
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020. www.goldcopd.org/ [PMC free article] [PubMed].
11. Organização Mundial da Saúde. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-. Data da última actualização: 13 de Março de 2020; data do último acesso: 15 de Abril de 2020.
12. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, et al. www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310.pdf [COVID-19 Three cases improved with inhaled ciclesonide in the early to middle stages of pneumonia] Data da última actualização: 9 de Março de 2020; data do último acesso: 15 de Abril de 2020.
13. Zhikang Ye, Ying Wang, Luis Enrique Colunga-Lozano, Manya Prasad, Wimonchat Tangamornsuksan, Bram Rochweg, Liang Yao, Shahrzad Motaghi, Rachel J Couban, Maryam Ghadimi, Malgorzata M Bala, Huda Gooma, Fang Fang, Yingqi Xiao, Gordon H Guyatt. Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19 Based on Evidence for COVID-19, Other Coronavirus Infections, Influenza, Community-Acquired Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. **doi: 10.1503/cmaj.**
14. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet Lond Engl.* 29 2020;395(10225):683-4.

15. C. Samer, C. Gerçekci, L. Bovet (Farmacologia Clínica); Plojoux J, Janssens JP, Adler D, Lador F (Pneumologia). Corticostéroïdes et COVID-19 suspects ou confirmés: Pneumonie, asthme aigu, exacerbation aigue de BPCO (AECOPD) et ARDS.

16. Keisuke Iwabuchi, Koichiro Yoshie, Yuichi Kurakami, Kota Takahashi, Yoshio Kato, e Tsuneo Morishima Therapeutic Potential of Ciclesonide Inhalation for COVID-19 Pneumonia: Report of Three Cases. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.007

DOCUMENTO ELABORADO POR: Jean Claude Nshimirimana, Humphrey Karamagi, Kwami Dadji, Benson Droti, Regina Titi-Ofei, Aminata B. Seydi, Pascal Mouhouelo, Julie Nabyonga, Akpaka Kalu, Hillary Kipruto, James Asamani e Felicitas Zawaira