

Corticosteroides para COVID-19

Orientação provisória
2 de setembro de 2020



Corticosteroides para COVID-19

Orientação provisória
2 de setembro de 2020

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
SECRETARIA REGIONAL PARA AS
AMÉRICAS

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2020.**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/20-121

Sumário

Agradecimentos	4
Abreviaturas	6
Resumo	7
Retrospectiva	8
Métodos	8
Valores e preferências	9
Evidências	10
Entendendo as recomendações	12
Recomendação 1:	12
Recomendamos corticosteroides sistêmicos em vez de nenhum corticosteroide para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave e crítica (recomendação forte, com base em evidências de certeza moderada).	12
Recomendação 2:	14
Sugerimos não usar corticosteroides no tratamento de pacientes com COVID-19 não grave (recomendação condicional, com base em evidências de baixa certeza).	14
Considerações sobre praticidade/implementação	15
Incertezas e oportunidades contínuas para pesquisas futuras	16
Divulgação	16
Atualizações deste artigo	16
Apêndice 1: Resumo	17
Apêndice 2: Tabela A2.1 Resumo de achados	18
Referências	22

Agradecimentos

Esta orientação foi desenvolvida em colaboração com a organização sem fins lucrativos [Magic Evidence Ecosystem Foundation](#) (MAGIC), que deu suporte metodológico para o desenvolvimento e divulgação das orientações dinâmicas sobre tratamentos medicamentosos para a COVID-19. Gostaríamos de agradecer a todos os seguintes colaboradores que contribuíram para este empreendimento.

Organização Mundial da Saúde (OMS) Secretariado para Terapêutica e COVID-19:

Janet V Diaz (Chefe, Equipe Clínica de Resposta à COVID-19); Silvia Bertagnolio (Divisão de Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis/Equipe Clínica de Resposta à COVID-19); Nedret Emiroglu (Fortalecimento da Prontidão do País, Departamento de Emergências de Saúde); John Grove (Departamento de Garantia de Qualidade de Normas e Padrões); Rok Ho Kim (Departamento de Garantia de Qualidade de Normas e Padrões); Gary Kuniyoshi (Escritório Regional da OMS para o Pacífico Ocidental/Programa de Emergências de Saúde); Lorenzo Moja (Departamento de Normas e Políticas de Produtos para a Saúde); Olufemi Oladapo (Departamento de Saúde Sexual e Reprodutiva e Pesquisa); Dina Pfeifer (Escritório Regional da OMS para a Europa/Programa de Emergências de Saúde); Pryanka Relan (Departamento de Serviços Integrados de Saúde/Equipe Clínica de Resposta à COVID-19); Ludovic Reveiz (Departamento de evidências e inteligência para ação em saúde, Sistemas de gerenciamento de incidentes da COVID-19, Organização Pan-Americana da Saúde); Soumya Swaminathan (Escritório do Cientista Chefe); Wilson Were (Departamento de Saúde Materna, Neonatal, Infantil e Adolescente e do Envelhecimento). Líderes de projetos de apoio: Mara Frigo (Parceria de Saúde Materna, Neonatal e Infantil/Equipe Clínica de Resposta à COVID-19); Jacqueline Sawyer (Divisão de Acesso a Medicamentos e Produtos de Saúde/Equipe Clínica de Resposta à COVID-19).

Grupo de desenvolvimento de diretrizes ([ver biografias](#)):

Thomas Agoritsas (Hospitais Universitários de Genebra, Suíça); John Adabie Appiah (Hospital Universitário Komfo Anokye, Gana); Yaseen Arabi (Universidade Rei Saud Bin Abdulaziz de Ciências da Saúde, Reino da Arábia Saudita); Lucille Blumberg (Instituto Nacional de Doenças Transmissíveis, África do Sul); Carolyn S Calfee (Universidade da Califórnia, São Francisco, Estados Unidos da América); Bin Cao (Hospital da Amizade China-Japão, Pequim, China); Maurizio Cecconi (Hospital de Pesquisas Humanitas, Milão, Itália); Graham Cooke (Imperial College London, Reino Unido); Jake Dunning (Public Health England, Reino Unido); Heike Geduld (Medicina de Emergência, Universidade Stellenbosch, África do Sul); Patrick Gee (membro do painel de pacientes, Estados Unidos da América); Manai Hela (Serviço de Emergência Médica de Tunis, Tunísia); David S Hui (Centro Stanley Ho para Doenças Infecciosas Emergentes, Universidade Chinesa de Hong Kong, China); Seema Kanda (membro do painel de pacientes, Ontário, Canadá); Leticia Kawano-Dourado (Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração, São Paulo, Brasil); Yae-Jean Kim (Escola de Medicina da Universidade Sungkyunkwan, Samsung Medical Center, Seul, República da Coreia); Niranjan Kissoon (Departamento de Pediatria e Medicina de Emergência, Universidade da Colúmbia Britânica, Vancouver, Canadá); Arthur Kwizera (Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Makerere, Uganda); Jon Henrik Laake (Cuidados Críticos e Emergências, Rikshospitalet Medical Center, Oslo, Noruega); Flavio Machado (Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo, Brasil); Nida Qadir (Medicina Pulmonar e de Tratamento Crítico, Escola de Medicina David Geffen, Universidade da Califórnia, Los Angeles, EUA); Rohit Sarin (Instituto Nacional de Tuberculose e Doenças Respiratórias, Nova Delhi, Índia); Yinzhong Shen (Centro Clínico de Saúde Pública de Xangai, Universidade Fudan, Xangai, China).

Coordenador de métodos:

Francois Lamontagne (Université de Sherbrooke, Canadá).

Coordenador de conteúdo:

Leo Yee Sin (Centro Nacional de Doenças Infecciosas, Cingapura).

Membros não votantes para recursos de métodos:

Arnav Agarwal (Universidade de Toronto, Canadá); Romina Brignardello-Petersen (Universidade McMaster, Canadá); Gordon Guyatt (distinto professor, Universidade McMaster); Linan Zeng (Hospital da Segunda Universidade da China Ocidental, Universidade de Sichuan; Universidade McMaster).

Revisores externos:

Richard Kojan, presidente, Alliance for International Medical Action (ALIMA); Kobus Preller (Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido); Kate White (Médicos Sem Fronteiras).

Observadores da MAGIC:

Per Olav Vandvik; Reed Siemieniuk.

Grupo de trabalho de avaliação rápida de evidências de terapias para a COVID-19 (REACT) da OMS:

Agradecimentos especiais aos contribuintes do grupo de trabalho REACT da OMS que conduziu o estudo *Corticosteroides sistêmicos para pacientes criticamente enfermos com COVID-19: meta-análise prospectiva de estudos clínicos randomizados*: Derek C Angus (Departamento de Medicina Intensiva, Escola de Medicina da Universidade de Pittsburgh, Pensilvânia, EUA); Djillali Annanes (Departamento de Medicina Intensiva, Raymond Poincaré University Hospital, School of Medicine Simon Veil, University of Versailles (SQY-Paris Saclay, França); Luciano Cesar Pontes Azevedo (Terapia Intensiva e Medicina de Emergência, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil); Otavio Berwanger (Organização de Pesquisa Acadêmica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil); Du Bin (Peking Union Medical College Hospital, Pequim, China); Alexandre B Cavalcanti (Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração, São Paulo, Brasil); Pierre Francois Dequin (Médecine Intensive Réanimation, CIC INSERM 1415, CHRU de Tours/Rede CRICS-TriGGERSep, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, Université de Tours, França); Janet V Diaz (Programa de Emergências Sanitárias da Unidade Clínica da OMS); Jonathan Emberson (Departamento de Saúde da População de Nuffield/Unidade de Pesquisa em Saúde da População do MRC, Universidade de Oxford, Reino Unido); David Fisher (MRC Clinical Trials Unit, Institute of Clinical Trials and Methodology, University College London, Reino Unido); Bruno Giraudeau (CIC INSERM 1415, CHRU de Tours, Hôpital de Bretonneau, Tours, França); Anthony C Gordon (Divisão de Anestésicos, Medicina da Dor e Terapia Intensiva, Imperial College London, Reino Unido); Anders Granholm (Departamento de Terapia Intensiva, Rigshospitalet, Dinamarca); Cameron Green (Centro de Pesquisa em Terapia Intensiva da Austrália e Nova Zelândia, Escola de Epidemiologia e Medicina Preventiva, Monash University, Melbourne, Victoria, Austrália); Richard Haynes (Departamento de Saúde da População de Nuffield/Unidade de Pesquisa em Saúde da População do MRC, Universidade de Oxford, Reino Unido); Nicholas Hemings (Departamento de Medicina Intensiva, Hospital da Universidade Raymond Poincaré, Escola de Medicina Simon Veil,

Universidade de Versalhes SQY-Paris Saclay, França); Julian PT Higgins (Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol/NIHR Bristol Biomedical Research Center/NIHR Applied Research Collaboration West, Bristol, Reino Unido); Peter Horby (Departamento de Medicina de Nuffield, Universidade de Oxford, Reino Unido); Peter Juni (Departamento de Saúde da População de Nuffield, Universidade de Oxford, Reino Unido); Martin Jay Landray (Nuffield Departamento de Saúde da População/Unidade de Pesquisa em Saúde da População do MRC, Universidade de Oxford/NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals, Reino Unido); Amelie Le Gouge (CIC INSERM 1415, CHRU de Tours, Hôpital de Bretonneau, Tours, França); Marie Leclerc (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHRU de Tours, França); Wei Shen Lim (Departamento de Medicina Respiratória, Nottingham University Hospital, Nottingham, Reino Unido); Flávia R Machado (Departamento de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Universidade Federal de São Paulo, Brasil); John C Marshall (St Michael's Hospital, Universidade de Toronto, Canadá — co-presidente do Grupo de Trabalho de Caracterização e Manejo Clínico da COVID-19 da OMS); Colin McArthur (Auckland DHB Department of Critical Care Medicine, Auckland City Hospital, Nova Zelândia); Ferhat Meziani (NSERM UMR 1260, Université de Strasbourg, França); Morten Hylander Møller (Departamento de Terapia Intensiva, Rigshospitalet, Dinamarca); Srinivas Murthy (Departamento de Pediatria, University of British Columbia, Canadá); Anders Perner (Departamento de Terapia Intensiva, Rigshospitalet, Dinamarca); Marie W Petersen (Departamento de Terapia Intensiva, Rigshospitalet, Dinamarca); Jelena Savovic (NIHR Applied Research Collaboration West, University Hospitals Bristol, Reino Unido); Arthur S Slutsky (St Michael's Hospital, Universidade de Toronto, Canadá); Jonathan AC Sterne (Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol/NIHR Bristol Biomedical Research Center, Bristol, Reino Unido); Bruno Tomazini (Terapia Intensiva e Medicina de Emergência/Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil); Viviane C Veiga (A Beneficência Portuguesa de São Paulo, Brasil); Jesús Villar (Hospital Universitario Dr. Negrin, Las Palmas, Espanha); Steve Webb (Centro de Pesquisa em Terapia Intensiva da Austrália e Nova Zelândia, Escola de Epidemiologia e Medicina Preventiva, Monash University, Melbourne, Victoria, Austrália). O financiamento para suporte administrativo e de comunicação da agência W2O foi fornecido pela OMS. Não foi recebido nenhum outro financiamento específico para a meta-análise prospectiva.

Abreviaturas

SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
PAC	pneumonia adquirida na comunidade
IC	intervalo de confiança
GI	gastrointestinal
GRADE	Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises
MAGIC	<i>Magic Evidence Ecosystem Foundation</i>
MAP	meta-análise prospectiva
ECR	estudo clínico randomizado
RR	risco relativo/taxa de risco
EAG	evento adverso grave
OMS	Organização Mundial da Saúde

Resumo

Questão clínica: Qual é o papel dos corticosteroides sistêmicos no tratamento de pacientes com COVID-19?

Público-alvo: O público-alvo consiste principalmente de médicos, seguido por tomadores de decisão na área de saúde.

Prática atual: Os corticosteroides têm recebido atenção mundial como um tratamento potencialmente efetivo para a COVID-19. Esta orientação foi iniciada em 22 de junho de 2020 com a publicação do relatório preliminar do estudo RECOVERY, (1, 2) que agora foi publicado como artigo revisado por pares. Os corticosteroides fazem parte da lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), prontamente disponíveis em todo o mundo a um baixo custo e de considerável interesse para todos os grupos de interessados.

Como foi criada esta orientação: Esta orientação reflete uma inovação da OMS, impulsionada por uma necessidade urgente de colaboração global para o fornecimento de orientações sobre a COVID-19 que sejam confiáveis e dinâmicas, a fim de nortear as políticas e práticas em todo o mundo durante um surto de uma doença infecciosa emergente, como essa pandemia. Para esse propósito, a OMS fez uma parceria de suporte metodológico com a organização sem fins lucrativos [Magic Evidence Ecosystem Foundation](#) (MAGIC), para desenvolvimento e divulgação das orientações dinâmicas para tratamentos medicamentosos para a COVID-19. A OMS também fez parceria com pesquisadores de sete estudos sobre corticosteroides para realizar uma [meta-análise prospectiva de estudos randomizados sobre terapia com corticosteroides na COVID-19\(MAP\)](#), a fim de fornecer rapidamente evidências adicionais para ser somadas aos dados do RECOVERY e nortear o desenvolvimento de orientações. Com base nesses dados, um painel internacional de especialistas em conteúdo, pacientes, médicos e metodologistas (nenhum conflito de interesse declarado para nenhum dos participantes) produziu recomendações condizentes com os padrões para desenvolvimento de diretrizes confiáveis usando a abordagem GRADE. Consideramos a perspectiva individual do paciente e fatores contextuais (ou seja, recursos, viabilidade, aceitabilidade, equidade) para os países e sistemas de saúde.

Evidência: O painel de diretrizes foi orientado pela combinação de duas meta-análises que reuniram dados de oito estudos clínicos randomizados (7.184 participantes) sobre o uso de corticosteroides sistêmicos na COVID-19. Os debates do painel também foram orientados por duas outras meta-análises, que já foram publicadas e reuniram dados sobre a segurança dos corticosteroides sistêmicos em populações de pacientes distintas, mas relevantes. O resumo das evidências resultante sugeriu que os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 crítica [evidência de certeza moderada; sete estudos, 1.703 pacientes; risco relativo (RR) 0,80, IC 95% 0,70-0,91; estimativa de efeito absoluto de 87 menos mortes por 1.000 pacientes, IC 95% 124 a menos a 41 a menos], e também naqueles com doença grave (evidência de certeza moderada; um estudo, 3.883 pacientes; RR 0,80, IC 95% 0,70-0,92; estimativa de efeito absoluto de 67 menos mortes por 1.000 pacientes, IC 95% 100 a menos a 27 a menos). Em contraste, os corticosteroides sistêmicos podem aumentar o risco de morte quando administrados a pacientes com COVID-19 não grave (evidência de baixa certeza; um estudo, 1.535 pacientes; RR 1,22, IC 95% 0,93-1,61; estimativa de efeito absoluto de 39 a mais por 1.000 pacientes, IC 95% 12 a menos a 107 a mais). Além disso, os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a necessidade de ventilação mecânica invasiva (certeza moderada das evidências; dois estudos, 5.481 pacientes; RR 0,74, IC 95% 0,59-0,93). Em contraste, os danos, no contexto da redução da mortalidade em doenças graves, são menores.

Recomendações: O painel fez duas recomendações: uma forte recomendação para terapia com corticosteroides sistêmicos (ou seja, intravenosa ou oral) (por exemplo, 6 mg de dexametasona por via oral ou intravenosa diariamente ou 50 mg de hidrocortisona por via intravenosa a cada 8 horas) por 7 a 10 dias em pacientes com COVID-19 grave e crítica, e uma recomendação condicional de não uso de terapia com corticosteroides em pacientes com COVID-19 não grave.

Entender a recomendação: Dada a evidência de certeza moderada de uma redução importante no risco de morte, o painel concluiu que todos ou quase todos os pacientes com COVID-19 grave ou crítica plenamente informados escolheriam o tratamento com corticosteroides sistêmicos. Além disso, o painel julgou que outras perspectivas (ou seja, custos, equidade, viabilidade de implementação) e os valores e preferências do paciente não alterariam as decisões. Em contraste, o painel concluiu que os pacientes com COVID-19 não grave plenamente informados, em sua maioria, não escolheriam receber esse tratamento, uma vez que os dados atuais indicam que eles provavelmente não obteriam benefícios e poderiam incorrer em danos. Além disso, considerando a perspectiva da saúde pública e do paciente, o painel alertou que o uso indiscriminado de qualquer terapia para COVID-19 poderia logo esgotar os recursos globais e privar os pacientes que mais poderiam se beneficiar dela como terapia potencialmente salvadora.

Retrospectiva

Até 1º de setembro de 2020, 25.327.098 pessoas em todo o mundo tinham o diagnóstico de COVID-19, de acordo com o painel internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS). (3) A pandemia custou 848.255 vidas, e um ressurgimento no número de casos novos e o crescimento contínuo em alguns países ameaçaram tanto os países com altos recursos quanto os com baixos recursos. Embora as evidências recentes tenham sugerido que o remdesivir possa ser efetivo na redução do tempo para melhora clínica em pacientes com COVID-19 grave, (4) a magnitude da redução no tempo para melhora clínica e o impacto desse agente antiviral na mortalidade e outros desfechos importantes permanecem incertos. (5) Nos casos em que a resposta imune do hospedeiro possa conduzir a fisiopatologia da doença, existe uma incerteza substancial quanto ao papel dos corticosteroides na melhora dos resultados clínicos e na redução da mortalidade em pacientes com COVID-19.

Esta orientação de prática clínica foi iniciada pela divulgação do relatório preliminar do estudo RECOVERY em 22 de junho de 2020, que sugeriu que a administração de 6 mg de dexametasona uma vez ao dia por até 10 dias em comparação com o tratamento usual reduziu a mortalidade em 28 dias [482/2.104 (22,9 %) dos pacientes alocados para dexametasona versus 1.110/4321 (25,7%) dos pacientes alocados para tratamento usual; taxa de risco (RR) ajustada por idade 0,83; intervalo de confiança de 95% (IC) 0,75-0,93; $p < 0,001$]. (1)

Métodos

Esta orientação reflete uma inovação da OMS, impulsionada por uma necessidade urgente de colaboração global para o fornecimento de orientações sobre a COVID-19 que sejam confiáveis e dinâmicas, a fim de nortear as políticas e práticas em todo o mundo durante um surto de uma doença infecciosa emergente, como esta pandemia. Para esse propósito, a OMS fez uma parceria de suporte metodológico com a organização sem fins lucrativos Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC), para desenvolvimento e divulgação de orientações dinâmicas para tratamentos medicamentosos na COVID-19.

O painel internacional de desenvolvimento de diretrizes foi composto por 23 indivíduos, dos quais 21 eram especialistas em conteúdo (médicos, metodologistas, cientistas) e 2 eram pacientes que

sobreviveram à COVID-19. Nenhum conflito de interesse foi identificado para nenhum membro do painel. Após consulta com um encarregado dos métodos e com a MAGIC, foi enviado um convite pela OMS aos candidatos a membros do painel com o objetivo de se atingir um equilíbrio dentro do painel em termos de sexo, geografia, experiência e representação de pacientes. Os pacientes receberam treinamento básico para se familiarizarem com o processo de criação de diretrizes confiáveis e participaram ativamente de todas as debates. Seus votos tiveram o mesmo peso dos de outros membros do painel. O painel produziu a recomendação seguindo padrões para o desenvolvimento de diretrizes confiáveis usando a abordagem GRADE (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Análises) em total conformidade com o [Manual da OMS para o desenvolvimento de diretrizes 2ª edição](#). (6) O encarregado dos métodos (competência metodológica) e um encarregado clínico (competência em conteúdo) orientaram os debates, mas não influenciaram as recomendações finais. Da mesma forma, quatro pessoas capacitadas com experiência metodológica ajudaram o encarregado dos métodos e 15 observadores (12 da OMS, 3 da MAGIC) participaram do painel de reuniões, mas não participaram diretamente nos debates. De acordo com o *Manual da OMS*, o painel teve como objetivo criar uma recomendação baseada no consenso, mas optou, no início da primeira reunião do painel, por convocar uma votação, caso um consenso não pudesse ser alcançado. Antes do início dos debates, o painel determinou que uma maioria simples proveria a direção da recomendação e que 80% seriam necessários para se fazer uma recomendação forte. O painel considerou a perspectiva individual do paciente. O painel também considerou fatores contextuais (por exemplo, recursos, viabilidade, aceitabilidade, equidade) para os países e sistemas de saúde. O público-alvo consiste principalmente de médicos, mas, também, de pacientes e tomadores de decisão na área de saúde.

Para criar as recomendações, o painel se baseou em evidências resumidas em uma meta-análise de rede dinâmica liderada pela MAGIC, (5) que está rastreando iterativamente o desenvolvimento de evidências de estudos clínicos randomizados (ECRs), em uma meta-análise prospectiva (MAP) de ECRs conduzida pelo Grupo de Trabalho de Avaliação Rápida de Evidências para COVID-19 (REACT) da OMS, (7) e em duas meta-análises que já foram publicadas e reuniram dados sobre a segurança dos corticosteroides sistêmicos em populações de pacientes distintas, mas relevantes. (8, 9) Os investigadores principais da meta-análise da rede dinâmica e da MAP avaliaram independentemente a certeza geral das evidências como moderada, embora as principais razões para o rebaixamento fossem diferentes. Em última análise, o painel se baseou na avaliação GRADE apresentada por um grupo independente composto pelo encarregado dos métodos e por metodologistas de suporte que compareceram à reunião, mas não influenciaram a criação da recomendação.

Valores e preferências

O painel considerou uma perspectiva individual do paciente quanto aos valores e preferências. Antes da primeira reunião, foi solicitado aos membros do painel, incluindo dois sobreviventes da COVID-19, que ponderassem uma lista de desfechos considerados relevantes para a pesquisa da COVID-19. Foi-lhes solicitado ponderar a importância de cada desfecho e decidir se concordavam com uma hierarquia que variava de “criticamente importante” a “não muito importante”. Ao fazer isso, cada membro foi convidado a levar em consideração a perspectiva do paciente e foi instruído a fazer sua recomendação com base não em seus próprios valores e preferências, mas sim nos dos pacientes com COVID-19 em todo o mundo. Uma fonte de informações a esse respeito foram as conversas com os membros do painel que eram pacientes, à medida que o debate prosseguia. Outra foi a própria experiência deles na tomada de decisão compartilhada com pacientes e familiares. Durante todos os debates, que ocorreram por e-mail e em duas reuniões, o encarregado dos métodos lembrou ativamente ao painel que as diretrizes visavam orientar o tratamento de um paciente comum e, portanto, que eles deveriam tentar levar em consideração os valores e preferências de um paciente comum. Dado o peso da pandemia para os sistemas de saúde em todo o mundo, o painel também valorizou a alocação de recursos (ou

seja, a partir de uma perspectiva de saúde pública). Nessa perspectiva, é dada atenção ao custo da oportunidade, ou a falta dela, associado à ampla oferta de terapias para COVID-19.

O painel classificou os resultados e atribuiu um valor alto até mesmo a uma redução muito pequena na mortalidade. Além disso, o painel também valorizou até mesmo uma pequena redução na necessidade de ventilação mecânica, o que representa um grande estresse físico para os pacientes e um estresse emocional para os pacientes e seus familiares. Uma segunda razão pela qual o painel deu grande valor a uma pequena redução na ventilação mecânica diz respeito a questões de recursos de saúde: a disponibilidade de ventilação mecânica se destaca como uma vulnerabilidade importante durante a pandemia da COVID-19. Observe que a ventilação mecânica requer uma fonte estável de oxigênio e uma força de trabalho treinada, as quais também são vulnerabilidades importantes durante a COVID-19, especialmente em ambientes com recursos limitados.

Evidências

Em 17 de julho de 2020, o painel analisou as evidências de oito estudos clínicos randomizados (7.184 pacientes) que avaliavam o uso de corticosteroides sistêmicos em comparação com o tratamento usual na COVID-19. O estudo RECOVERY, o maior dos sete estudos, no qual os dados de mortalidade estavam disponíveis por subgrupo (grave e não grave), avaliou os efeitos da administração de 6 mg de dexametasona uma vez ao dia (oral ou intravenosa) por até 10 dias em 6.425 pacientes hospitalizados no Reino Unido (2.104 foram randomizados para dexametasona e 4.321 foram randomizados para tratamento usual). No momento da randomização, 16% estavam recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 60% recebiam apenas oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva); e 24% não estavam recebendo nenhum desses tratamentos. (2) Os dados dos sete outros estudos menores incluíam 63 pacientes não críticos e aproximadamente 700 pacientes críticos (as definições de doença crítica variavam entre os estudos). Nestes, os pacientes foram inscritos até 9 de junho de 2020, e aproximadamente quatro quintos foram ventilados mecanicamente de forma invasiva; aproximadamente metade foram randomizados para receber terapia com corticosteroides, e metade randomizados para nenhuma terapia com corticosteroides. Os esquemas de corticosteroides incluíam: 40 mg de metilprednisolona a cada 12 horas por 3 dias e, a seguir, 20 mg a cada 12 horas por 3 dias (GLUCOVID); (10) 20 mg de dexametasona por dia por 5 dias, e a seguir 10 mg por dia por 5 dias (dois estudos, DEXA-COVID, CoDEX); (11) 200 mg de hidrocortisona por dia por 4 a 7 dias, e a seguir 100 mg por dia por 2 a 4 dias e então 50 mg por dia por 2 a 3 dias (um estudo, CAPE-COVID); (12) 200 mg de hidrocortisona por dia durante 7 dias (um estudo, REMAP-CAP); (13) 40 mg de metilprednisolona a cada 12 horas por 5 dias (um estudo, Steroids-SARI). (5, 7) Sete dos estudos foram realizados em países individuais (Brasil, China, Dinamarca, França, Espanha), ao passo que o REMAP-CAP foi um estudo internacional (recrutamento em 14 países europeus, Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Arábia Saudita e Reino Unido). Todos os estudos relataram mortalidade em 28 dias após randomização, exceto um estudo aos 21 dias e outro aos 30 dias. Como os dados de mortalidade de um estudo (GLUCOVID, n = 63) não foram relatados por subgrupo, o painel analisou apenas os dados referentes ao desfecho de ventilação mecânica desse estudo. (10) Um estudo adicional, que randomizou pacientes hospitalizados com suspeita de infecção por SARS-CoV-2, publicado em 12 de agosto de 2020 (MetCOVID), (14) foi incluído como suplemento na publicação da MAP, uma vez que foi registrado após terem sido realizadas as buscas de registros de estudos. O suplemento mostrou que a inclusão não mudaria os resultados, a não ser reduzindo a inconsistência.

Efeito de subgrupo para mortalidade

Ao passo que todos os outros estudos avaliaram corticosteroides sistêmicos exclusivamente em pacientes em estado crítico, o estudo RECOVERY envolveu pacientes hospitalizados com COVID-19.

O painel considerou os resultados de uma análise de subgrupo do estudo RECOVERY, sugerindo que os efeitos relativos dos corticosteroides sistêmicos variaram em função do nível de suporte respiratório recebido na randomização. Com base nos critérios revisados por pares para efeitos de subgrupo críveis, (15) o painel determinou que o efeito de subgrupo era suficientemente crível para justificar recomendações separadas para COVID-19 grave e não grave.

No entanto, reconhecendo que, durante uma pandemia, o acesso aos cuidados de saúde pode variar consideravelmente ao longo do tempo, bem como entre diferentes países, o painel decidiu não definir as populações de pacientes às quais as recomendações dizem respeito com base no acesso a intervenções de saúde (ou seja, hospitalização e suporte respiratório). Assim, o painel atribuiu a modificação do efeito no estudo RECOVERY à gravidade da doença.

No entanto, o painel reconheceu a existência de definições de variáveis para gravidade e uso de intervenções de suporte respiratório. A orientação clínica da OMS para COVID-19 publicada em 27 de maio de 2020 (versão 3) definiu a gravidade da COVID-19 por indicadores clínicos, mas modificou o limiar de saturação de oxigênio de 94% para 90%, (16) a fim de se alinhar com uma orientação prévia da OMS. (17) A Tabela 1 é adaptada a partir da categorização da OMS para gravidade da COVID-19.

Tabela 1. Categorias mutuamente exclusivas de gravidade da doença

COVID-19 crítica	Definida pelos critérios de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico ou outras condições que normalmente exigiriam o uso de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) ou terapia vasopressora.
COVID-19 grave	Definida por qualquer um dos seguintes itens: <ul style="list-style-type: none"> • saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente. • frequência respiratória > 30 respirações por minuto em adultos e crianças > 5 anos; ≥ 60 em crianças com menos de 2 meses; ≥ 50 em crianças de 2–11 meses; e ≥ 40 em crianças de 1 a 5 anos. • sinais de dificuldade respiratória grave (ou seja, uso de músculos acessórios, incapacidade de completar frases completas; e em crianças, tiragem intercostal muito grave, grunhido, cianose central ou presença de qualquer outro sinal de risco geral).
COVID-19 não grave	Definida como ausência de quaisquer sinais de COVID-19 grave ou crítica.
<p>Cuidado: O painel observou que o limiar de saturação de oxigênio de 90% para definir COVID-19 grave era arbitrário e deve ser interpretado com cautela quando usado para se determinar quais pacientes devem receber corticosteroides sistêmicos. Por exemplo, os médicos devem usar seu julgamento para determinar se uma baixa saturação de oxigênio é sinal de gravidade ou é normal para determinado paciente que sofre de doença pulmonar crônica. Da mesma forma, uma saturação acima de 90-94% em ar ambiente pode ser anormal se o médico suspeitar que esse número esteja em uma tendência decrescente. Geralmente, se houver alguma dúvida, o painel sugeriu errar por excesso de zelo, considerando a doença grave.</p>	

Usando o risco relativo agrupado das meta-análises e as taxas de eventos de controle agrupadas para cada subgrupo dos estudos incluídos, calculamos as estimativas de efeito absoluto que foram apresentadas aos membros do painel de diretrizes na forma de resumos de evidências GRADE. É importante notar que os riscos de base e, portanto, os efeitos absolutos, podem variar geograficamente e ao longo do tempo, de forma significativa.

Como tal, os usuários desta orientação podem preferir estimar os efeitos absolutos usando índices locais de eventos. Por exemplo, se o índice local de eventos de uma área for muito mais baixo, o benefício esperado dos esteroides também será menor em termos absolutos. Mesmo assim, o painel atribuiu um valor alto até mesmo a uma pequena redução na mortalidade e concluiu que as recomendações se aplicam aos índices de eventos de referência.

A partir da MAP, em pacientes com COVID-19, com base em dados de 1.703 pacientes criticamente enfermos (conforme definido acima) em sete estudos, os corticosteroides sistêmicos em comparação com nenhuma terapia com corticosteroides provavelmente reduzem o risco de mortalidade em 28 dias (evidência de certeza moderada; RR 0,80, IC 95% 0,70-0,91; estimativa do efeito absoluto de 87 mortes a menos por 1.000 pacientes, IC 95% 124 a menos a 41 a menos). Em pacientes com COVID-19 grave que não estão gravemente enfermos, com base em dados de 3.883 pacientes em um estudo, os corticosteroides sistêmicos provavelmente também reduzem o risco de morte (evidência de certeza moderada; RR 0,80, IC 95% 0,70-0,92; estimativa de efeito absoluto de 67 mortes a menos por 1.000 pacientes, IC 95% 100 a menos a 27 a menos). Em contraste, em pacientes com COVID-19 não grave, com base em dados de 1.535 pacientes em um estudo, os corticosteroides sistêmicos podem aumentar o risco de mortalidade em 28 dias (evidência de baixa certeza; RR 1,22, IC 95% 0,93-1,61; estimativa de efeito absoluto de 39 a mais por 1.000 pacientes, IC 95% 12 a menos a 107 a mais).

Outros resultados são descritos no resumo dos resultados (Apêndice 2, Tabela A2.1). Os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a necessidade de ventilação mecânica invasiva (certeza moderada de evidências, dois estudos, 5.481 pacientes, RR 0,74, IC 95% 0,59-0,93). Com relação aos danos, as classificações de certeza se referem à confiança nos efeitos dos esteroides sobre os resultados individuais, que podem ser caracterizados como triviais, de magnitude pequena ou moderada e, neste caso, são de baixa a moderada. No entanto, em geral, o painel tem alta certeza de que os efeitos adversos, quando considerados em conjunto, são suficientemente limitados em importância e frequência para que os pacientes com COVID-19 grave considerem a redução da mortalidade mais importante.

Entendendo as recomendações

Recomendação 1:

Recomendamos corticosteroides sistêmicos em vez de nenhum corticosteroide para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave e crítica (recomendação forte, com base em evidências de certeza moderada).

O painel chegou a essa recomendação após votação, que foi referente à força da recomendação em favor dos corticosteroides sistêmicos. Dos 23 membros do painel com direito a voto, 19 (83%) votaram a favor de uma recomendação forte e 4 (17%) votaram a favor de uma recomendação condicional. As razões para os quatro votos cautelares, que foram compartilhadas por alguns membros do painel que votaram a favor de uma recomendação forte, estão resumidas abaixo.

Aplicabilidade

Os membros do painel que votaram por uma recomendação condicional argumentaram que muitos pacientes que eram potencialmente elegíveis para o estudo RECOVERY foram excluídos da participação na avaliação de corticosteroides pelos médicos que tratavam deles e que, sem haver informações detalhadas sobre as características dos pacientes excluídos, não permitia, em sua opinião, uma recomendação forte. Outros membros do painel sentiram que essa proporção de pacientes excluídos era a norma e não a exceção em estudos pragmáticos e que, embora não tenham sido coletadas informações detalhadas sobre as razões para a exclusão dos pacientes, as principais razões para impedir sua participação no estudo foram provavelmente relacionadas à questão da segurança da interrupção do uso de corticosteroides em pacientes com indicação clara para recebê-los (o que foi confirmado por meio de comunicação pessoal do investigador principal do estudo RECOVERY). Os membros do painel observaram que há poucas contraindicações absolutas para um curso de 7 a 10 dias de terapia com corticosteroides, que as recomendações visavam a população comum de pacientes

e que se entende que nem mesmo recomendações fortes devam ser aplicadas a pacientes nos quais a intervenção é contraindicada conforme determinado pelo médico que trata deles.

No final, o painel concluiu que essa recomendação se aplica a pacientes com COVID-19 grave e crítica, independentemente do estado de hospitalização. A suposição subjacente é a de que esses pacientes seriam tratados em hospitais e receberiam suporte respiratório na forma de oxigênio, ventilação não invasiva ou ventilação invasiva, se essas opções estiverem disponíveis. Seguindo as orientações do GRADE, ao fazer uma recomendação forte, o painel inferiu que todos ou quase todos os pacientes totalmente informados com COVID-19 grave optariam por receber corticosteroides sistêmicos. Entende-se que, mesmo no contexto de uma recomendação forte, a intervenção pode ser contraindicada para determinados pacientes. As contraindicações absolutas para esquemas de 7 a 10 dias de terapia com corticosteroides sistêmica são raras. Ao considerar as possíveis contraindicações, os médicos devem determinar se elas justificam a decisão de privar o paciente de uma terapia que pode salvar vidas.

A aplicabilidade da recomendação é menos clara para populações que estavam sub-representadas nos estudos considerados, como crianças, pacientes com tuberculose e pacientes imunocomprometidos. Não obstante, os médicos também levar em conta o risco de privar esses pacientes de uma terapia que pode salvar vidas. Em contraste, o painel concluiu que a recomendação deve ser definitivamente aplicada a certos pacientes que não foram incluídos nos estudos, como pacientes com COVID-19 grave e crítica que não puderam ser hospitalizados ou receber oxigênio devido a limitações de recursos.

A recomendação não se aplica aos seguintes usos de corticosteroides: administração transdérmica ou inalada, doses altas ou regimes de longo prazo ou profilaxia.

Equilíbrio de benefícios e danos

Os membros do painel que votaram em uma recomendação condicional argumentaram que os estudos que avaliam o uso de corticosteroides sistêmicos na COVID-19 relataram informações limitadas sobre os danos em potencial. Entre as duas reuniões do painel, foram adicionadas evidências indiretas sobre os possíveis efeitos prejudiciais dos corticosteroides sistêmicos relatadas em estudos sobre sepse, SDRA e pneumonia adquirida na comunidade (PAC) à tabela de resumo dos achados. (8, 9) Embora geralmente de baixa certeza, esses dados foram tranquilizadores e sugeriram que os corticosteroides não estão associados a um risco aumentado de eventos adversos, além do provável aumento da incidência de hiperglicemia (evidência de certeza moderada; estimativa de efeito absoluto de 46 a mais por 1.000 pacientes, IC 95% 23 a mais a 72 a mais) e hipernatremia (evidência de certeza moderada; 26 a mais por 1.000 pacientes, IC 95% 13 a mais a 41 a mais). Os membros do painel também observaram que, dado o efeito esperado dos corticosteroides sistêmicos sobre a mortalidade, a maioria dos pacientes não recusaria essa intervenção para evitar eventos adversos considerados marcadamente menos importantes para a maioria dos pacientes do que a morte. Ao contrário dos novos agentes propostos para a COVID-19, os médicos têm vasta experiência com corticosteroides sistêmicos, e o painel foi tranquilizado por seu perfil de segurança geral. Além disso, o painel estava confiante de que os médicos que usam essas orientações estariam cientes de outros possíveis efeitos colaterais e contraindicações à terapia com corticosteroides sistêmica, que podem variar geograficamente em função da flora microbiológica endêmica. Mesmo assim, os médicos devem ter cuidado ao usar corticosteroides em pacientes com diabetes ou imunocomprometimento subjacente.

Em última análise, o painel fez sua recomendação com base na evidência de certeza moderada de uma redução da mortalidade em 28 dias de 8,7% em pacientes críticos e de 6,7% em pacientes com COVID-19 grave que não estavam em estado crítico, respectivamente.

Implicações de recursos, viabilidade, equidade e direitos humanos

Nesta orientação, o painel contou com uma perspectiva individual do paciente, mas também deu um grande valor à alocação de recursos. Em tal perspectiva, é dada atenção ao custo de oportunidade associado à ampla oferta de terapias para a COVID-19. Em contraste com outros tratamentos candidatos para a COVID-19 que geralmente são muito dispendiosos, não licenciados, difíceis de obter e exigem infraestrutura médica avançada, os corticosteroides sistêmicos são de baixo custo, fáceis de administrar e já disponíveis no mundo todo. (18)

A dexametasona e a prednisolona estão entre os medicamentos mais comumente incluídos nas listas nacionais de medicamentos essenciais, em 95% dos países. A dexametasona entrou na lista da OMS de medicamentos essenciais em 1977, ao passo que a prednisolona foi incluída 2 anos depois. (19)

Assim, os corticosteroides sistêmicos estão incluídos em um número relativamente pequeno de intervenções para a COVID-19 que têm o potencial de reduzir as inequidades e melhorar a equidade na saúde. Essas considerações influenciaram a força desta recomendação.

Aceitabilidade

A facilidade de administração, a duração relativamente curta de um esquema terapêutico com corticosteroides sistêmicos e o perfil de segurança, em geral, benigno dos corticosteroides sistêmicos administrados por até 7–10 dias levaram o painel a concluir que a aceitabilidade dessa intervenção era alta.

Recomendação 2:

Sugerimos não usar corticosteroides no tratamento de pacientes com COVID-19 não grave (recomendação condicional, com base em evidências de baixa certeza).

Houve consenso em relação a essa recomendação.

Aplicabilidade

Essa recomendação se aplica a pacientes com doença não grave, independentemente de sua situação de hospitalização. O painel observou que os pacientes com COVID-19 não grave normalmente não requerem cuidados intensivos em hospital ou suporte respiratório, mas que, em algumas jurisdições, esses pacientes podem ser hospitalizados apenas para fins de isolamento, e nesse caso não devem ser tratados com corticosteroides. O painel concluiu que os corticosteroides sistêmicos não devem ser interrompidos nos pacientes com COVID-19 não grave que já são tratados com corticosteroides sistêmicos por outros motivos (por exemplo, os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica não precisam interromper um esquema de corticosteroides orais sistêmicos; ou no caso de outras doenças autoimunes crônicas). Se a condição clínica dos pacientes com COVID-19 não grave piorar (ou seja, aumento da frequência respiratória, sinais de dificuldade respiratória ou hipoxemia), eles devem receber corticosteroides sistêmicos (ver Recomendação 1).

Equilíbrio de benefícios e danos

O painel fez sua recomendação com base em evidências de baixa certeza, sugerindo um aumento potencial de 3,9% na mortalidade em 28 dias entre pacientes com COVID-19 que não estão gravemente enfermos. A certeza da evidência para esse subgrupo específico foi rebaixada devido a grave imprecisão (ou seja, a evidência não permite descartar uma redução da mortalidade) e risco de

viés devido à falta de cegamento. Ao fazer uma recomendação condicional contra o uso indiscriminado de corticosteroides sistêmicos, o painel inferiu que os indivíduos mais bem informados com doença não grave não desejariam receber corticosteroides sistêmicos, mas muitos poderiam cogitar essa intervenção por decisão compartilhada com seu médico. (6)

Observação: A OMS recomenda terapia com corticosteroides pré-natal para mulheres grávidas com risco de parto prematuro de 24 a 34 semanas de gestação, quando não houver evidência clínica de infecção materna e houver disponibilidade de cuidados adequados para o parto e o recém-nascido. No entanto, nos casos em que a mulher apresentar COVID-19 leve ou moderada, os benefícios clínicos do corticosteroide antenatal podem superar os riscos de dano potencial à mãe. Nessa situação, o equilíbrio entre benefícios e malefícios para a mulher e o recém-nascido pré-termo deve ser discutido com a mulher para garantir uma decisão informada, pois essa avaliação pode variar dependendo da condição clínica da mulher, o parecer da mulher e de sua família, e os recursos de saúde disponíveis.

Implicações de recursos, viabilidade, equidade e direitos humanos

O painel também considerou que, a fim de ajudar a garantir o acesso a corticosteroides sistêmicos para pacientes com COVID-19 grave e crítica, seria razoável evitar a administração dessa intervenção a pacientes que, dadas as evidências atuais, não parecem obter qualquer benefício dessa intervenção.

Considerações sobre praticidade/implementação

Os corticosteroides sistêmicos podem ser administrados por via oral e intravenosa. Convém lembrar que, embora a biodisponibilidade da dexametasona seja muito alta (ou seja, concentrações semelhantes são alcançadas no plasma após a ingestão oral e intravenosa), os pacientes em estado crítico podem ser incapazes de absorver quaisquer nutrientes ou medicamentos devido a disfunção intestinal. Os médicos, portanto, podem considerar a administração de corticosteroides sistêmicos por via intravenosa em vez de oral se houver suspeita de disfunção intestinal. Embora mais pacientes tenham recebido corticosteroides na forma de 6 mg de dexametasona por dia por até 10 dias, a duração total dos regimes avaliados nos sete estudos variou de 5 a 14 dias, e o tratamento foi geralmente interrompido na alta hospitalar (ou seja, a duração do tratamento pode ser inferior à duração estipulada nos protocolos).

A posologia de uma vez ao dia da dexametasona pode aumentar a adesão. Uma dose de 6 mg de dexametasona é equivalente (em termos de efeito glicocorticoide) a 150 mg de hidrocortisona (por exemplo, 50 mg a cada 8 horas), ou 40 mg de prednisona, ou 32 mg de metilprednisolona (por exemplo, 8 mg a cada 6 horas ou 16 mg a cada 12 horas). Seria prudente monitorar os níveis de glicose em pacientes com COVID-19 grave e crítica, independentemente de o paciente ser ou não diabético.

A escolha do momento da terapia em relação ao início dos sintomas foi discutida pelo painel. Os pesquisadores do RECOVERY relataram uma análise de subgrupo que sugeria que iniciar a terapia 7 dias ou mais após o início dos sintomas pode ser mais benéfico do que o tratamento iniciado a menos de 7 dias após o início dos sintomas. Uma análise post hoc de subgrupo dentro da MAP não apoiou essa hipótese. Embora alguns membros do painel acreditem que possa ser razoável adiar o uso de corticosteroides sistêmicos até que a replicação viral seja contida pelo sistema imunológico, muitos observaram que, na prática, muitas vezes é impossível determinar com exatidão o início dos sintomas e que os sinais de gravidade frequentemente aparecem mais tarde (ou seja, denotam uma colinearidade entre gravidade e tempo). O painel concluiu que, dadas as evidências, era preferível errar por administrar corticosteroides ao tratar pacientes com COVID-19 grave ou crítica (mesmo que ainda

não se tenham passado 7 dias do início dos sintomas) e não administrar corticosteroides no tratamento de pacientes com doença não grave (mesmo que já se tenham passado 7 dias do início dos sintomas).

Devem ser levadas em consideração outras infecções endêmicas que podem piorar com corticosteroides. Por exemplo, para uma hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* associada à terapia com corticosteroides, pode se considerar o diagnóstico ou o tratamento empírico em áreas endêmicas caso sejam usados esteroides.

Incertezas e oportunidades contínuas para pesquisas futuras

- O efeito de longo prazo dos corticosteroides sistêmicos sobre a mortalidade e os resultados funcionais em sobreviventes da COVID-19 são desconhecidos e serão objeto de análises futuras das evidências consideradas pelo painel.
- Os efeitos clínicos dos corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 não grave (ou seja, pneumonia sem hipoxemia) permanecem obscuros e podem ser estudados posteriormente.
- À medida que surgirem novas terapias para a COVID-19, em especial novos imunomoduladores, será cada vez mais importante verificar como eles interagem com os corticosteroides sistêmicos. Todas as terapias investigacionais para COVID-19 grave e crítica (incluindo o remdesivir) devem ser comparadas com o uso de corticosteroides sistêmicos ou avaliadas em combinação com corticosteroides sistêmicos em comparação com apenas corticosteroides sistêmicos.
- Outras incertezas incluem:
 - O impacto dos corticosteroides sistêmicos na imunidade e no risco de infecção subsequente, que pode impactar no risco de morte após 28 dias.
 - A preparação dos esteroides, dosagem e momento ideal de início do medicamento.
 - A generalização dos resultados do estudo para populações que estavam sub-representadas nos estudos considerados pelo painel (por exemplo, crianças, pacientes imunocomprometidos, pacientes com tuberculose).
 - A capacidade de generalizar em ambientes com recursos limitados (ou seja, países de baixa e média renda).
 - O efeito na replicação viral.

Divulgação

Estas orientações serão publicadas no site da OMS, no *British Medical Journal* como parte da série de recomendações rápidas, estando disponíveis para reutilização e adaptação global em outras plataformas, incluindo a plataforma de autoria e publicação MAGIC ([MAGICapp](#)). Estas orientações também serão divulgadas pelo aplicativo WHOACADEMY, pelo canal de atendimento clínico OpenWHO.org, e incluídas nas atualizações das [adaptações do kit de ferramentas de atendimento clínico da OMS para infecções respiratórias agudas graves para a COVID-19](#) e nos pacotes de cuidados clínicos para a COVID-19 da OMS.

Atualizações deste artigo

Esta orientação será lançada em coordenação com o lançamento da publicação da meta-análise prospectiva e de três outros grandes estudos clínicos sobre corticosteroides. À medida que novas evidências forem publicadas, o Secretariado de Terapêutica e COVID-19 da OMS avaliará as novas evidências e fará um julgamento sobre até que ponto se prevê que elas alterem a recomendação. As recomendações atualizadas aparecerão no site da OMS e serão divulgadas conforme explicado acima.

Apêndice 1: Resumo

Perspectiva da orientação e principais considerações em ambientes com recursos limitados

Nesta orientação, consideramos uma perspectiva individual do paciente, mas também demos alto valor à alocação de recursos. Em tal perspectiva, é dada atenção ao custo de oportunidade associado à ampla oferta de terapias para a COVID-19. O fato de os corticosteroides sistêmicos serem uma intervenção de baixo custo, fáceis de administrar e já disponíveis no mundo todo influenciou a força desta recomendação.

Descrição da população e intervenções

Esta recomendação se aplica a todos os pacientes com COVID-19.

Descrição das intervenções

O acréscimo de corticosteroides sistêmicos (intravenosos ou orais) aos cuidados habituais em comparação com apenas os cuidados habituais.

Descrição dos resultados

1. Mortalidade.
2. Necessidade de ventilação mecânica invasiva.
3. Eventos adversos graves que resultem na interrupção do medicamento.
4. Duração da hospitalização.
5. Tempo até a resolução dos sintomas.
6. Duração da permanência na unidade de terapia intensiva.
7. Duração da ventilação mecânica.

Recomendação 1

Recomendamos corticosteroides sistêmicos em vez de nenhum corticosteroide para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave e crítica (recomendação forte).

Recomendação 2

Sugerimos não usar corticosteroides no tratamento de pacientes com COVID-19 não grave (recomendação condicional, com base em evidências de baixa certeza).

Evidência: O painel fez sua recomendação com base na evidência de certeza moderada de uma redução de mortalidade de 8,7% e 6,7% respectivamente em pacientes com COVID-19 crítica ou grave.

As principais questões práticas para o uso de corticosteroides sistêmicos irão visualizar o seguinte:

Via de medicação: os corticosteroides sistêmicos podem ser administrados por via oral ou intravenosa.

Tipo de medicação: dexametasona ou outros corticosteroides, como hidrocortisona ou prednisona, podem ser usados.

Rotina de medicação: um esquema de 6 mg de dexametasona uma vez ao dia é equivalente a 160 mg de hidrocortisona (por exemplo, 50 mg a cada 8 horas ou 100 mg a cada 12 horas), 40 mg de prednisona, 32 mg de metilprednisolona (por exemplo, 8 mg a cada 6 horas ou 16 mg a cada 12 horas).

Duração: até 7–10 dias.

Monitoramento: os níveis de glicose devem ser monitorados, independentemente de o paciente ter diabetes ou não. Efeitos adversos, interações e antídoto: o perfil de segurança dos corticosteroides sistêmicos é favorável.

Custos e acesso: a terapia com corticosteroides sistêmica é uma intervenção de baixo custo, fácil de administrar e prontamente disponível em todo o mundo.

Valores e preferências

O painel considerou os valores e preferências de um paciente individual, mas, dado o peso da pandemia para os sistemas de saúde em todo o mundo, também valorizou a alocação de recursos e a equidade. O benefício dos corticosteroides sobre a mortalidade foi considerado de importância crítica para os pacientes, com pouca ou nenhuma variabilidade prevista em sua preferência de tratamento se o paciente estiver gravemente doente com COVID-19.

Apêndice 2: Tabela A2.1 Resumo de achados

Esteroides x tratamento padrão					
Pacientes com COVID-19 (incluindo subgrupos de doença crítica, grave e não grave para o desfecho de mortalidade)					
Desfecho Tempo	Resultados e mensurações do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Cuidados usuais	Corticosteroides		
Mortalidade em pacientes com doença crítica 28 dias	Risco relativo 0,79 (IC 95% 0,70-0,90) Dados de 1.703 pacientes em 7 estudos Acompanhamento: 28 dias	415 por 1.000	328 por 1.000	Moderado Devido ao grave risco de viés (falta de cegamento)	Os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem o risco de mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 crítica
		Diferença: 87 a menos por 1.000 (IC 95% 124 a menos - 41 a menos)			
Mortalidade em pacientes com doença grave 28 dias	Risco relativo 0,80 (IC 95% 0,70-0,92) Dados de 3.883 pacientes em 1 estudo Acompanhamento: 28 dias	334 por 1.000	267 por 1.000	Moderado Devido ao grave risco de viés (falta de cegamento)	Os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem o risco de mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 grave
		Diferença: 67 a menos por 1.000 (IC 95% 100 a menos - 27 a menos)			
Mortalidade em pacientes com doença não grave 28 dias	Risco relativo 1,22 (IC 95% 0,93-1,61) Dados de 1.535 pacientes em 1 estudo Acompanhamento: 28 dias	176 por 1.000	215 por 1.000	Baixo Devido ao grave risco de viés (falta de cegamento) e imprecisão	Os corticosteroides sistêmicos podem aumentar o risco de mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 não grave
		Diferença: 39 a mais por 1.000 (IC 95% 12 a menos - 107 a mais)			
Necessidade de ventilação mecânica invasiva 28 dias	Risco relativo 0,74 (IC 95% 0,59-0,93) Dados de 5.481 pacientes em 2 estudos Acompanhamento: 28 dias	116 por 1.000	86 por 1.000	Moderado Devido ao grave risco de viés (risco de viés devido à falta de cegamento)	Os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem o risco de mortalidade
		Diferença: 30 a menos por 1.000 (IC 95% 48 a menos - 8 a menos)			
Duração da hospitalização	Dados de 6.425 pacientes em 1 estudo Acompanhamento: não relatado	13 dias (mediana)	12 dias (mediana)	Baixo Devido ao grave risco de viés (falta de cegamento) e imprecisão (IC não inclui nenhum benefício)	Os esteroides podem resultar em uma redução importante na duração das hospitalizações
		Diferença: 1 a menos			

Tempo de resolução dos sintomas	Não reportado				
Duração da permanência em unidade de terapia intensiva	Não reportado				
Duração da ventilação mecânica	Não reportado				
Eventos adversos graves (evidências indiretas de SDRA, pneumonia adquirida na comunidade e sepse)					
Sangramento gastrointestinal	Risco relativo 1,06 (IC 95% 0,85-1,33) (5.403 pacientes, 30 estudos)	48 por 1.000	51 por 1.000	Baixo Devido a indefinição e imprecisões graves	Os corticosteroides podem não aumentar o risco de sangramento gastrointestinal
		Diferença: 3 a mais por 1.000 (IC 95% 7 a menos - 16 a mais)			
Superinfecções	Risco relativo 1,01 (IC 95% 0,90-1,13) (6.027 pacientes, 32 estudos)	186 por 1.000	188 por 1.000	Baixo Devido a indefinição e imprecisões graves	Os corticosteroides podem não aumentar o risco de superinfecções
		Diferença: 2 a mais por 1.000 (IC 95% 19 a menos - 24 a mais)			
Hiperglicemia	Risco relativo 1,16 (IC 95% 1,08-1,25) (8.938 pacientes, 24 estudos)	286 por 1.000	332 por 1.000	Moderado devido a indefinições graves	Os corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hiperglicemia
		Diferença: 46 a mais por 1.000 (IC 95% 23 mais - 72 a mais)			
Hipernatremia	Risco relativo 1,64 (IC 95% 1,32-2,03) (5.015 pacientes, 6 estudos)	40 por 1.000	66 por 1.000	Moderado Devido a indefinições graves	Os corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hipernatremia
		Diferença: 26 a mais por 1.000 (IC 95% 13 mais - 41 a mais)			
Fraqueza neuromuscular	Risco relativo 1,09 (IC 95% 0,86-1,39) (6.358 pacientes, 8 estudos)	69 por 1.000	75 por 1.000	Baixo Devido a indefinição e imprecisões graves	Os corticosteroides podem não aumentar o risco de fraqueza neuromuscular
		Diferença: 6 a mais por 1.000 (IC 95% 10 a menos - 27 a mais)			
Efeitos neuropsiquiátricos	Risco relativo 0,81 (IC 95% 0,41-1,63) (1.813 pacientes, 7 estudos)	35 por 1.000	28 por 1.000	Baixo Devido a indefinição e imprecisões graves	Os corticosteroides podem não aumentar o risco de efeitos neuropsiquiátricos
		Diferença: 7 a menos por 1.000 (IC 95% 21 a menos - 22 a mais)			
AVC	Risco relativo 2,07 (IC 95% 0,45-9,61) (1.105 pacientes, 3 estudos)	4 por 1.000	8 por 1.000	Muito baixo devido a indefinições graves e imprecisão muito grave	É incerto se os corticosteroides impactam ou não o risco de acidente vascular cerebral
		Diferença: 4 a mais por 1.000 (IC 95% 2 a menos - 34 a mais)			
Infarto do miocárdio	Risco relativo 0,91 (IC 95% 0,45-1,82) (1.080 pacientes, 3 estudos)	30 por 1.000	27 por 1.000	Muito baixo Devido a indefinições graves e imprecisão muito grave	É incerto se os corticosteroides impactam ou não o risco de infarto do miocárdio
		Diferença: 3 a menos por 1.000 (IC 95% 17 a menos - 25 a mais)			

Apêndice 2: Tabela A2.2 Características dos estudos incluídos na revisão sistemática dos efeitos dos corticosteroides sistêmicos na COVID-19

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STEROID (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVID	MetCOVID (NCT04343729)
Tamanho planejado da amostra (N)	200	350	N/D	290	1.000	N/D	80	180	420
Elegibilidade critérios	Intubado, ventilado mecanicamente, SDRA moderada a grave pelos critérios de Berlim, COVID-19 confirmada	Intubado, ventilado mecanicamente, SDRA moderada a grave pelos critérios de Berlim, início de SDRA < 48 horas antes da randomização, COVID-19 provável ou confirmada	Intubado, COVID-19 suspeita ou confirmada (para esta meta-análise)	Mínima gravidade: internado na UTI ou em unidade de cuidados intermediários, com oxigênio (mínimo 6 L/min), COVID-19 provável ou confirmada	Mínima gravidade: com oxigênio (mínimo 10 L/min), COVID-19 confirmada	Internado na UTI recebendo alto fluxo nasal de oxigênio com FiO2 de pelo menos 0,4 a 30 L/min ou mais alto; suporte ventilatório não-invasivo ou invasivo; ou recebendo vasopressores, COVID-19 provável ou confirmada	Internado na UTI com PaO2/FiO2 < 200 mmHg em pressão positiva de ventilação (invasiva ou não invasiva), ou cânula de alto fluxo nasal acima de 45 L/min, COVID-19 confirmada	Duração dos sintomas de no mínimo 7 dias, evidência radiológica de doença pulmonar em radiografia de tórax ou tomografia computadorizada, doença moderada a grave com troca gasosa anormal: PaFi (PaO2/FiO2) < 300, ou SAFI (SaO2/FiO2) < 400, ou com pelo menos dois critérios da escala de Brescia de gravidade respiratória da COVID; parâmetros laboratoriais sugerindo estado hiperinflamatório: proteína C reativa sérica (PCR) > 15 mg/dL, dímero D > 800 mg/dL, ferritina > 1.000 mg/dL ou IL-6 > 20 pg/mL	Pacientes hospitalizados com suspeita clínica e/ou radiológica de COVID-19 (histórico de febre e qualquer sintoma respiratório, por exemplo tosse ou dispneia e/ou opacidade em vidro fosco ou consolidação pulmonar em tomografia), com 18 anos de idade ou mais na época da inclusão, com SpO2 ≤ 94% em ar ambiente ou em uso de suplementação de oxigênio ou sob ventilação mecânica invasiva
Intervenção com corticoesteroide e classificação em dose baixa ou alta	Alto: 20 mg de Dexametasona IV por dia x 5 dias, seguido de 10 mg IV diariamente x 5 dias	Alto: 20 mg de Dexametasona IV ao dia x 5 dias, depois 10 mg IV ao dia x 5 dias	Baixo: 6 mg de Dexametasona VO/IV diariamente	Baixo: Infusão contínua de hidrocortisona IV x 8 ou 14 dias (200 mg por dia x 4 ou 7 dias, 100 mg por dia x 2 ou 4 dias, 50 mg por dia x 2 ou 3 dias)	Baixo: 200 mg de Hidrocortisona IV diariamente x 7 dias (contínuo ou em bolo em dosagem a cada 6h)	Baixo: 50 mg de Hidrocortisona IV a cada 6h diariamente x 7 dias	Alto: 40 mg de Metilprednisolona IV a cada 12h x 5 dias	Alto: 40 mg de Metilprednisolona IV q12 x 3 dias e então 20 mg a cada 12h x 3 dias	Alto: Metilprednisolona IV 0,5 mg/kg a cada 12h x 5 dias
Intervenção de controle	Padrão de cuidado	Padrão de cuidado	Padrão de cuidado	Placebo	Placebo	Padrão de cuidado	Padrão de cuidado	Padrão de cuidado	Soro fisiológico a cada 12h x 5 dias

Desfecho primário	Mortalidade em 60 dias	Dias sem ventilador	Mortalidade em 28 dias	Falha do tratamento em 21 dias (morte ou dependência persistente de ventilação mecânica ou oxigenoterapia de alto fluxo)	Dias de vida sem suporte de vida no dia 28	Composto de mortalidade hospitalar e dias sem suporte de órgãos na UTI ao dia 21	Pontuação mais baixa de lesão pulmonar em 7 e 14 dias	Desfecho composto que inclui mortalidade hospitalar por todas as causas, piora com admissão na UTI ou progressão da insuficiência respiratória que exigisse ventilação não invasiva	Mortalidade em 28 dias
Desfecho de mortalidade	28 dias	28 dias	28 dias	21 dias	28 dias	28 dias	30 dias	No Hospital	28 dias
Definição de eventos adversos graves (EAGs)	Infecções secundárias: pneumonia, sepse e semelhantes; embolia pulmonar	Mortalidade; infecções; uso de insulina	Mortalidade por causa específica; ventilação; hemodiálise; arritmia cardíaca (em um subconjunto); outros EAGs que sejam considerados relacionados ao tratamento do estudo	Todos os EAGs, excluindo alguns relacionados no protocolo e excluindo eventos adversos esperados, relacionados à doença ou comorbidade do paciente	Novos episódios de choque séptico (critérios de Sepsis-3); infecção fúngica invasiva; sangramento GI clinicamente importante; anafilaxia	Pelo ICH GCP (eventos ainda não coletados como desfecho do estudo, por exemplo. mortalidade) e em que o evento possa ter razoavelmente ocorrido devido à participação no estudo	Infecções bacterianas secundárias; barotrauma; hiperglicemia grave; sangramento GI que requer transfusão; fraqueza adquirida (esses eventos não foram categorizados em EAG e não EAG)	Hiperglicemia	Sepsis ou hemocultura positiva coletada no dia 7; insulina devido a hiperglicemia
Local	Espanha	Brasil	Reino Unido	França	Dinamarca	Austrália, Nova Zelândia, Reino Unido, Canadá, Estados Unidos, União Europeia	China	Espanha	Brasil

Referências

1. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al., on behalf of the RECOVERY Collaborative Group. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. MedRxiv. 2020.
2. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
3. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [website]. Geneva: World Health Organization; 2020 [OMS. Painel da OMS sobre a doença causada pelo coronavírus (COVID-19) [website]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020] (<https://covid19.who.int/>, acesso em 1º de setembro de 2020).
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
5. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Effects of therapies for prophylaxis and treatment of COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020. [em revisão]
6. OMS. Manual para desenvolvimento de diretrizes (2ª ed.). Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>, acesso em 1º de setembro de 2020).
7. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID- 19: a meta-analysis. JAMA. 2020.
8. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2020;192(27):E756-E67.
9. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D’Aragon F, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2018;46(9):1411-20.
10. Corral L, Bahamonde A, delas Revillas FA, Gomez-Barquero J, Abadia-Otero J, Garcia-Ibarbia C, et al. GLUCOCOVID: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. MedRxiv. 2020.
11. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020.
12. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G, Badie J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020.
13. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020.
14. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, Phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2020.
15. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of a new Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ. 2020;192(32):E901-E906. doi:10.1503/cmaj.200077.
16. WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance Geneva: World Health Organization; 2020 [OMS. Manejo clínico da COVID-19: orientação provisória Genebra: Organização Mundial da

- Saúde; 2020] (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>, acesso em 1º de setembro de 2020).
17. WHO. IMAI district clinician manual. Hospital care for adolescents and adults. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva: World Health Organization; 2011 [OMS. Manual médico distrital do IMAI. Assistência hospitalar a adolescentes e adultos. Diretrizes para o manejo de doenças comuns com recursos limitados. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2011].
 18. WHO. Q&A: Dexamethasone and COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 [OMS. Perguntas e respostas: Dexametasona e COVID-19. Genebra: Organização Mundial de Saúde; 2020] (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19>, acesso em 1º de setembro de 2020).
 19. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. Bull World Health Organ. 2019;97(6):394-404C.