



PROEXC
PRÓ-REITORIA
DE EXTENSÃO E CULTURA

Título Original: Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19

Título Traduzido: Associação entre o uso sistemático de corticosteróides e a mortalidade entre os pacientes de COVID-19 em situação crítica

Autores: Grupo de trabalho de evidências em terapias para COVID-19 da Organização Mundial de Saúde (OMS)

Projeto Covid-19 e a Matemática das Epidemias - Fazendo a ponte entre Ciência e Sociedade

Tradução: Danilo Barros e Jônatas Teodomiro

Síntese: Camila Sousa e Júlia Lyra

Coordenação: Felipe Wergete Cruz

Introdução

O uso de corticosteróides no tratamento de infecções tem sido, em meio à pandemia de Covid-19, uma discussão controversa duradoura. Sobretudo pela não existência de dados rigorosos sobre a sua eficácia no tratamento de pacientes em estado crítico infectados pela doença. O corticosteróide, também conhecido como corticóide ou cortisona, é um remédio sintético produzido em laboratório com base em hormônios feitos pelas glândulas supra-renais, e que possui uma potente ação anti-inflamatória.

Com o objetivo de gerar informações confiáveis sobre a eficácia dos corticosteróides, o grupo de trabalho *The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), realizou uma meta-análise (técnica estatística desenvolvida para integrar os resultados de dois ou mais estudos independentes) de testes clínicos.

Os integrantes reuniram uma seleção aleatória de pacientes para estimar a associação entre o uso do medicamento comparado com o tratamento usual e o tratamento placebo, e a mortalidade por todas as causas em pacientes hospitalizados e em estado grave, com suspeita ou confirmação de Covid-19. O principal achado do estudo foi que a administração

sistemática de corticosteróides, em relação aos outros dois tratamentos, foi associada a uma diminuição na mortalidade.

Destrinchando

A meta-análise prospectiva retirou dados de 7 testes clínicos com seleção aleatória de pacientes e avaliou a eficácia de corticosteróides em 1703 pacientes com Covid-19 em situação crítica. Os testes foram conduzidos em 12 países entre 26 de fevereiro de 2020 e 9 de junho de 2020, e a data do último acompanhamento foi 6 de julho de 2020. Os dados retirados foram pegos, em geral, de testes individuais e de subgrupos pré-definidos pela OMS.

Pacientes foram selecionados aleatoriamente para receber dexametasona, hidrocortisona e metilprednisolona de forma sistemática (678 pacientes) ou receberem o tratamento usual ou tratamento placebo (1025 pacientes).

A equipe classificou os testes de acordo com a droga corticosteroide utilizada no grupo de intervenção e buscou se no teste foi usada uma baixa ou alta dose de corticosteróides, baseada nos seguintes limites pré-determinados pelo estudo: 15mg/d de dexametasona, 400mg/d de hidrocortisona e 1mg/kg/d de metilprednisolona.

Figure 2. Association Between Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Each Trial, Overall, and According to Corticosteroid Drug

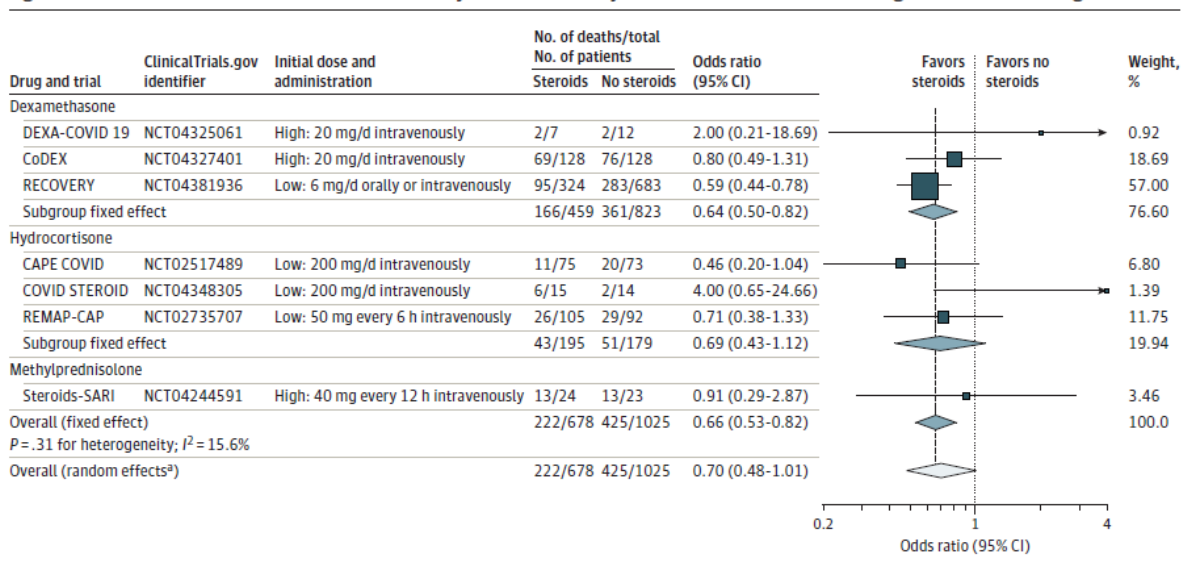


Figura 2. A área do marcador de dados para cada ensaio é proporcional ao seu peso na meta análise de efeito fixo. O resultado do teste de Avaliação Aleatória da Terapia Covid-19 (recuperação) é para pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva aleatoriamente. CAPE COVID indica pneumonia adquirida na comunidade: avaliação de corticosteróides na doença do coronavírus; CODEX, Dexametasona COVID-19; COVID Esteróide, Hidrocortisona para Covid-19 e hipóxia severa; DEXA COVID-19, eficácia do tratamento com Dexametasona para pacientes com SDRA causada por Covid-19, REMAP-CAP, teste de plataforma aleatório, integrado e adaptativo para pneumonia adquirida na comunidade; Esteróides SARI, Terapia Glicocorticóide para pacientes de Covid em estado crítico com insuficiência respiratória aguda grave (SARS).

A análise primária utilizou uma técnica chamada “*inverse-variance weighting fixed-effect*” (método de agregar duas ou mais variáveis aleatórias para minimizar a variância da média

ponderada) sobre as *razões de possibilidades* (ORs), que consistem na divisão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo, da mortalidade em geral.

Os pesquisadores também conduziram uma meta análise utilizando um modelo de *efeito aleatório* (modelo estatístico onde os parâmetros são variáveis aleatórias e que se pressupõe que os dados em análise são retirados de uma hierarquia de diferentes populações cujas diferenças se relacionam com essa hierarquia). Por fim, também se considerou a taxa de incerteza na meta análise de efeito aleatório.

Notas explicativas + gráficos

De um total de 1703 pacientes (com idade média de 60 anos e sendo deste montante 488 mulheres), cinco testes reportaram mortalidade após 28 dias, um teste após 21 dias, e outro teste após 30 dias. Houve 222 mortes entre os 678 pacientes selecionados de forma aleatória para o uso de corticosteróides e 425 mortes entre os 1025 pacientes selecionados para o tratamento usual ou tratamento placebo. Houve pouca inconsistência entre os resultados dos testes.

Figure 4. Association Between Corticosteroids and Serious Adverse Events in Each Trial

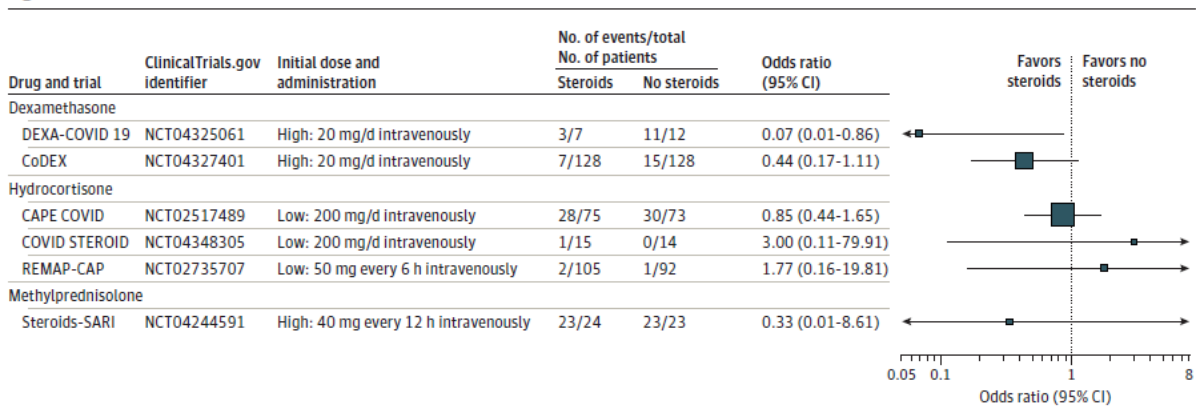


Figura 4. A área dos marcadores de dados é proporcional a variância da razão de possibilidades (OR) estimada. CAPE Covid indica a pneumonia adquirida na comunidade: avaliação de corticosteróides na doença do coronavírus; Codex, COVID-19 Dexametasona; ESTERÓIDE COVID, Hidrocortisona para COVID-19 e Grave Hipóxia; DEXA-COVID 19, Eficácia do Tratamento com Dexametasona para Pacientes com ARDS causada por COVID-19; REMAP-CAP, Teste de plataforma Randomizado, Embutido, Multifatorial Adaptativo para pneumonia adquirida na comunidade; Esteróides-SARI, Terapia com glicocorticóides para pacientes críticos de COVID com Insuficiência Respiratória Aguda Grave (SARS). O ensaio Esteróides-SARI gerou efeitos adversos, mas não categoriza-os como graves ou não graves.

Comparado com o tratamento usual e o tratamento placebo, o tratamento com dexametasona (3 testes, 1282 pacientes, 527 mortes) teve uma OR de 0.64, enquanto o tratamento com hidrocortisona (3 testes, 374 pacientes, 94 mortes) teve uma OR de 0.69 e o tratamento com metilprednisolona (1 teste, 47 pacientes, 26 mortes) teve uma OR de 0.91.

Entre os seis testes que reportaram situações adversas, 64 dessas situações ocorreram entre 354 pacientes selecionados de forma aleatória para o tratamento com corticosteróides e 80

ocorreram entre 342 pacientes selecionados de forma aleatória para o tratamento usual ou placebo.

REFERÊNCIAS

1. Dale DC, Petersdorf RG. Corticosteroids and infectious diseases. *Med Clin North Am.* 1973;57(5): 1277-1287.
2. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA.* 2009;301(22): 2362-2375.
3. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12: CD002243.
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223): 473-475.
5. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020; 2(4):e0111.
6. Thomas J, Askie LM, Berlin JA, et al. Chapter 22: prospective approaches to accumulating evidence. Accessed August 24, 2020. <http://www.training.cochrane.org/handbook> doi:10.1002/9781119536604.ch22
7. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med.* Published online July 17, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436
8. Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Trials.* Published online August 24, 2020. doi:10.1186/s13063-020-04641-3
9. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-2533.
10. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
13. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (part I). *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1751-1763.

14. Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighting factors. *J Res.* 1982;87(5):377–385. doi:10.6028/jres.087.022
15. Langan D, Higgins JPT, Simmonds M. Comparative performance of heterogeneity variance estimators in meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2017;8(2):181-198.
16. Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. *Stat Med.* 2001;20(24):3875-3889.
17. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:25.
18. Fisher DJ, Carpenter JR, Morris TP, Freeman SC, Tierney JF. Meta-analytical methods to identify who benefits most from treatments. *BMJ.* 2017;356:j573.
19. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) study. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879-891.
20. The 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.* Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17022
21. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, 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.* Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021
22. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium. COVID-19 report: 13 July 2020. Accessed August 11, 2020. https://media.tghn.org/medialibrary/2020/07/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_13JUL20.pdf
23. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid). *Clin Infect Dis.* Published online August 12, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1177
24. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. *BMJ.* 2020;369:m1985.
25. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus. *PLoS One.* 2020; 15(7):e0235653.
26. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Crit Care Med.* 2020;48(2): e98-e106.