



## ARTIGO COMENTADO

### Departamento de Farmácia

Elana Figueiredo Chaves

Kamila Maria Maranhão Sidney

Michelle Silva Nunes

**Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report**  
RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL,  
Linsell L, et al.

N Engl J Med. 2020 jul 17:NEJMoa2021436. Online ahead of print.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/>

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Covid-19) evolui, na maioria dos casos, com um quadro respiratório leve ou assintomático. No entanto, em alguns casos pode evoluir com a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que nos estágios moderado e grave necessita de suporte ventilatório e consequente internação hospitalar (Verity *et al.*, 2020). Uma vez que o processo fisiopatológico da doença envolve lesão inflamatória de órgãos e elevação de marcadores inflamatórios, o papel dos glicocorticoides tem sido amplamente debatido, pois estes poderiam modular a lesão pulmonar mediada pela inflamação e reduzir a progressão para insuficiência respiratória e morte (Zhou *et al.*, 2020).

A utilização de glicocorticoides foi associada ao retardo na diminuição da carga viral e aumento do risco de mortalidade em pacientes com *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) e *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Não havendo evidências de benefício no uso de glicocorticoides para doenças semelhantes à COVID-19 e mediante indícios que seu uso a curto ou longo prazo poderia precipitar desfechos negativos, as Diretrizes para o tratamento

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA – AMIB**  
Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)





farmacológico da COVID-19, consenso entre a AMIB, SBI e SBPT com base na metodologia GRADE, em sua primeira edição, foi contra o uso de rotina de glicocorticoides em pacientes com COVID-19, exceto nas situações clínicas associadas que indicassem seu uso, como no choque séptico refratário (Corral et al., 2020; The Recovery Collaborative Group, 2020).

Até àquele momento, não existiam ensaios clínicos randomizados robustos para inferir que a utilização de glicocorticoides em pneumonias virais são benéficas, de modo a orientar protocolos no que concerne a doses terapêuticas eficazes e seguras e início e tempo de tratamento nas diferentes fases da doença. Na SDRA a taxa de mortalidade entre aqueles que necessitam de ventilação mecânica aumenta quando comparada a pacientes sem suporte ventilatório invasivo, especialmente no contexto da COVID-19. Dessa forma, era necessário um estudo capaz de avaliar se o tratamento com glicocorticoides nesses pacientes impacta na mortalidade, para além da avaliação do tempo de recuperação da doença ou da redução da carga viral, como têm feito alguns ensaios clínicos publicados, relativos a outros medicamentos que compõem as terapias experimentais para a COVID-19.

No dia 16 de junho, o “*Randomised Evolution of COVID-19 Therapy*” (RECOVERY), um grupo de pesquisa da Universidade de Oxford, anunciou a interrupção da pesquisa no subgrupo que avaliava a dexametasona, uma vez que os resultados foram considerados muito promissores pelos autores. Estes autores, otimistas, afirmaram na correspondência que a dexametasona seria benéfica para pacientes sob ventilação mecânica. Iremos comentar o artigo publicado com o objetivo de esclarecer pontos relevantes quanto a sua aplicabilidade na prática clínica.

O estudo foi desenvolvido em 176 instituições de saúde do Reino Unido e envolveu 11.320 pacientes, com o objetivo de avaliar potenciais tratamentos farmacológicos para a Covid-19, incluindo hidroxicloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir, com apoio do *National Institute for Health Research* (NIHR). Os resultados do artigo em questão envolvem apenas os pacientes triados para o tratamento com dexametasona (Sharon-Lise, 2020).

Trata-se de estudo multicêntrico, controlado e aberto (tipo de estudo em que os pesquisadores e os participantes sabem qual tratamento está sendo administrado), realizado entre 19 de março e 8 de junho de 2020 (menos de 3 meses). O estudo incluiu pacientes hospitalizados



com suspeita clínica ou confirmação laboratorial de infecção pelo SARS-CoV-2 que foram randomizados (triados aleatoriamente) para receber dexametasona oral ou intravenosa, na dose de 6 mg uma vez ao dia, por até 10 dias ou para receber o tratamento padrão (grupo controle). A randomização foi realizada pelo médico assistente. O estudo começou incluindo apenas pacientes adultos, mas terminou sendo aberto para pacientes de todas as idades, muito embora os autores não informem quantas crianças, e mulheres gestantes, foram incluídas no estudo.

Foram excluídos os pacientes internados em hospitais cuja dexametasona estivesse indisponível no momento da randomização, pacientes que utilizavam ou necessitavam do medicamento para outra condição clínica, pacientes para os quais a dexametasona estava contraindicada ou que, na avaliação do médico assistente, possuíam outras condições clínicas que poderiam piorar ou colocá-lo em risco de morte com o uso da dexametasona.

O desfecho primário avaliado foi a mortalidade em 28 dias. Os desfechos secundários incluíram o tempo até a alta hospitalar e o recebimento subsequente de ventilação mecânica invasiva (VMI), entre aqueles pacientes que ainda não estavam em VMI durante a randomização. Outros desfechos foram relacionados a mortalidade por causa específica, recebimento de terapia substitutiva renal e arritmia cardíaca grave.

No estudo, os autores randomizaram e incluíram 2.104 pacientes para o grupo da dexametasona e 4.321 para os cuidados padrão (total de pacientes: 6.425). A idade média dos pacientes foi de 66 anos, com prevalência do sexo masculino (64%), sendo que 56% dos pacientes possuíam pelo menos uma comorbidade. Dentre os pacientes, 89% tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente.

No momento da randomização, 16% dos pacientes estavam em VMI ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), 60% estavam recebendo oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva) e 24% não estavam recebendo nenhum suporte de oxigênio. No grupo de dexametasona, 95% dos pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento, com média de 7 dias de duração do tratamento.

Com relação ao desfecho primário, **a mortalidade aos 28 dias foi significativamente menor no grupo tratado com dexametasona do que no grupo dos pacientes em tratamento**



**padrão** (22,9% *versus* 25,7%; OR: 0,83; intervalo de confiança de 95%: 0,75 a 0,93;  $P < 0,001$ ). Em uma análise de subgrupos relacionada com o tipo de suporte ventilatório que os pacientes estavam recebendo, **observou-se um maior benefício do uso da dexametasona entre os pacientes mais graves** (aqueles em VMI). No grupo dos pacientes em VMI, a incidência de morte foi reduzida entre os pacientes que utilizaram a dexametasona, em comparação com os pacientes em tratamento padrão (29,3% *versus* 41,4%). Entre os pacientes que receberam suporte de oxigênio não invasivo, o benefício do uso da dexametasona também foi observado, mas em menor grau (23,3% *versus* 26,2%). Além disso, o benefício do uso da dexametasona foi associado a uma redução da mortalidade em 28 dias entre aqueles pacientes que tinham mais de 7 dias de sintomas, mas **não houve benefício entre aqueles com início mais recente dos sintomas** (menos de 7 dias). Entre os pacientes que não receberam nenhum tipo de suporte de oxigênio, observou-se que o uso de dexametasona apresentou uma tendência de aumento da mortalidade comparado com o grupo de pacientes que recebeu o tratamento padrão (17,8% *versus* 14,0%).

Adicionalmente, observou-se que os pacientes do grupo da dexametasona apresentaram menor tempo de internação hospitalar (mediana 12 *versus* 13 dias) e maior probabilidade de receber alta dentro de 28 dias, especialmente entre os pacientes que estavam recebendo VMI. Observou-se ainda que entre os pacientes que não estavam recebendo VMI no momento da randomização, o número de pacientes que evoluiu com necessidade de VMI ou com morte foi menor no grupo da dexametasona do que no grupo do tratamento padrão.

## Considerações

**1 - O estudo apresenta a primeira proposta de tratamento medicamentoso que reduz a mortalidade de pacientes com Covid-19.** Os resultados mostram que entre os pacientes com Covid-19 hospitalizados, o uso de dexametasona por até 10 dias resultou em menor mortalidade em 28 dias, quando comparado a cuidados padrão no grupo de pacientes que estavam recebendo VMI e a aqueles que estavam recebendo oxigênio sem VMI. É importante destacar que a dexametasona é um medicamento de baixo custo e amplamente utilizado no mundo, o que facilita o seu acesso. É provável que a escolha desse corticoide tenha sido motivada por um recente estudo



multicêntrico publicado no Lancet, em que foi constatada a eficácia da dexametasona na redução do tempo de ventilação mecânica e da mortalidade em pacientes com SDRA de origem não viral (Villar *et al.*, 2020).

**2 - Observou-se um claro benefício do uso da dexametasona entre pacientes com condição clínica mais grave.** Percebeu-se também uma possibilidade de dano com o uso da dexametasona entre os pacientes que não utilizam suporte de oxigênio (menos graves). Esses dados são fundamentados na teoria de que pacientes mais graves provavelmente estejam na fase fibroproliferativa da SDRA, em um estágio de hiper inflamação e, portanto, sejam beneficiados pelos efeitos antiinflamatório e imunossupressor do medicamento. É possível que a supressão da resposta imune em pacientes não-graves possa prejudicar a resposta do hospedeiro frente à infecção.

**3 - A dose utilizada de 6mg de dexametasona no estudo pode ser considerada relativamente baixa,** em comparação com o seu uso em outros protocolos clínicos. No entanto, quando se compara a potência e a meia-vida da dexametasona com outros glicocorticoides, essa dose pode ser considerada relativamente mais potente. Ao se verificar a equivalência com outros glicocorticoides, como a hidrocortisona, metilprednisolona e prednisona, 6mg de dexametasona tem potência equivalente a 150mg, 30mg e 37,5mg, respectivamente. Além disso, em termos de meia-vida, a dexametasona possui a mais longa, de até 54 horas, em contraste com a hidrocortisona, por exemplo, que possui meia-vida de até 12 horas (Sharon-Lise, 2020; Rang HP *et al.*, 2003).

Os recentes resultados do estudo Coalizão (CoDEX), um estudo multicêntrico e randomizado publicado na revista JAMA, mostrou que o uso de dexametasona intravenosa em pacientes com Covid-19 e SDRA moderada a grave resultou em um aumento estatisticamente significativo do número de dias sem VMI, mas não observou redução da taxa de mortalidade em 28 dias. A dose de dexametasona utilizada no estudo foi de 20mg 1x/dia por dia por 5 dias, seguidos por 10mg 1x/dia por mais 5 dias ou até a alta da UTI, superior à utilizada no estudo Recovery, e não foi associada com o aumento do risco de eventos adversos em comparação com o grupo controle. Importante ressaltar que os pacientes incluídos no estudo Coalizão eram mais



graves e apresentaram maior taxa de mortalidade que os pacientes do estudo Recovery, o que indica que o uso de corticoide também é eficaz diante de altas taxas de mortalidade basal (Tomazini *et al.*, 2020).

É possível que novas pesquisas encontrem resultados ainda mais favoráveis a outros esquemas posológicos de dexametasona ou outros corticoides, considerando que essas publicações incentivem novos estudos randomizados sobre corticoides na SDRA ou na SRIS, de etiologias diversas, e novos esquemas posológicos que precisam ser melhor estudados.

**4 - Os resultados desse estudo reforçam a ideia de que o tratamento da Covid-19 deve ser bifásico e que identificar o momento adequado para iniciar a corticoterapia é muito importante.** Nos estágios iniciais da Covid-19 a replicação viral teria maior importância, portanto o uso de antivirais teria uma maior chance de eficácia nessa fase e o uso de esteroides ou imunossuppressores poderia ser prejudicial, por reduzir a resposta imune do hospedeiro. Por outro lado, na fase mais tardia da doença, seria de maior importância conter a resposta inflamatória sistêmica, em que o uso de agentes imunossuppressores seria mais benéfico e o uso de antivirais menos efetivo (Villar *et al.*, 2020). Nesse contexto, podemos fazer uma correlação do uso de glicocorticoides em pacientes com choque séptico, cuja indicação, ainda que controversa, é restrita à hipotensão refratária à fluidoterapia e vasopressores, com o intuito de conter a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS). É importante reforçar que o tratamento com corticoides depende de fatores específicos de cada situação clínica (Surviving Sepsis Campaign, 2020). Vale ressaltar que diante de um quadro de choque refratário em pacientes com Covid-19 já em uso de dexametasona, podemos considerar que não é necessário substituir a dexametasona por hidrocortisona, uma vez que há equivalência dose-resposta.

**5 - Apesar dos resultados do estudo serem promissores, é importante destacar suas limitações.** Primeiramente, trata-se de um estudo aberto, ou seja, não foi duplo cego, o que possibilita a ocorrência de vieses. Apesar do desfecho primário ser a mortalidade em 28 dias e esse ser um resultado objetivo, no contexto dos cuidados críticos, a retirada de um tratamento medicamentoso ou de um cuidado específico pode ser considerada subjetiva e impactar na mortalidade. Além disso, tendências da prática hospitalar, como a decisão do momento e tipo de



suporte de oxigênio a ser oferecido ao paciente, podem ter influenciado o efeito da dexametasona. Por fim, os autores não apresentaram dados importantes sobre a evolução do quadro clínico, como a carga viral, os sinais vitais e escores de gravidade (APACHE e SOFA). Esses dados poderiam ser de grande utilidade para a interpretação dos resultados e melhor entendimento da fisiopatologia da doença. Ainda assim, destaca-se que o estudo CoDEX analisou os referidos escores de gravidade e também desfechos relativos à eventos adversos, mas não encontrou diferença estatisticamente relevante entre os grupos, nem na análise de subgrupo (Tomazini *et al.*, 2020).

Os resultados são promissores e podem causar uma modificação na prática médica, principalmente pelo fato de que a dexametasona é um medicamento de baixo custo e amplamente utilizado. O estudo fornece evidências de que o uso de dexametasona na dose de 6 mg uma vez ao dia por até 10 dias reduz a mortalidade em 28 dias de pacientes com Covid-19 que estão recebendo suporte ventilatório. No entanto, é importante ressaltar que os dados deste estudo não devem ser extrapolados para todos os pacientes com Covid-19 e que deve ser considerado o estágio e a gravidade da doença antes de iniciar o tratamento, uma vez que o medicamento não deve ser utilizado nos estágios iniciais ou para prevenção da doença.

### Artigos de interesse

1. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:669-77. doi: /10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
2. Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. - Corral L, Bahamonde A, Arnaiz de las Revillas F, et al. Glucocovid: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. 2020 doi: 10.1101/2020.06.17.20133579.
4. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
5. Sharon-Lise TN. The RECOVERY Platform. *N Engl J Med.* Editorial. 2020. doi: 10.1056/NEJMe2025674.



6. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 5a. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2003. p.470-478.
7. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al; Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5
8. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
9. 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. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA – AMIB**  
Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo–SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)

