



Caros Colegas,

A Equipa da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e do Grupo Infecção e Sépsis que elaborou as **Recomendações da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos para a Abordagem do COVID-19 em Medicina Intensiva**, tem como sua missão atualizar estas recomendações à medida que se acumulam experiência prática e novas evidências.

Assim, apresentamos uma atualização das Recomendações no capítulo **CORTICOTERAPIA**.

João João Mendes
Paulo Mergulhão
Filipe Gonzalez
Filipe Froes
José Artur Paiva
João Gouveia

CORTICOTERAPIA

Recomendação 1

Recomenda-se a **não** utilização de corticoides na terapêutica de doentes com COVID-19 sem necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório, a menos que indicada por outros motivos (*p.e.* asma agudizada, exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica ou choque séptico).

Recomendação 2

Sugere-se a administração de dexametasona (6mg/dia por via e.v. ou entérica, por até 10 dias) na terapêutica de doentes com COVID-19 com necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório, e mais de 7 dias de evolução desde o início dos sintomas.

Recomendação 3

Sugere-se considerar a utilização de esquemas terapêutica de dose moderada e duração curta-moderada na terapêutica de doentes com COVID-19 com necessidade suporte ventilatório e ARDS moderado a grave, e mais de 7 dias de evolução desde o início dos sintomas.

Justificação

Os corticoides têm propriedades anti-inflamatórias e anti-fibróticas que potencialmente aceleram a resolução das manifestações inflamatórias pulmonares e sistêmicas⁽¹⁾, mas não está ainda criado o caderno de evidência que permita estabelecer a corticoterapia como terapêutica padrão na COVID-19. Chama-se à atenção que se mantém a inexistência de medicamentos licenciados especificamente para a terapêutica do COVID-19 devendo a corticoterapia ser considerada idealmente no âmbito de protocolo de utilização clínica ou integrado em ensaio clínico.

A primeira iteração das *guidelines* da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e do Grupo Infeção e Sépsis⁽²⁾ à semelhança de outras *guidelines* internacionais⁽³⁾ contraindicava a utilização de corticoides na terapêutica específica da COVID-19. Esta recomendação baseava-se no demonstrado atraso na depuração viral nas infeções por SARS-CoV-1 e MERS-CoV^(4, 5) e na ausência de evidência de benefício demonstrado dos corticosteróides na infeção por SARS-CoV-2.

Na primeira revisão das *guidelines*⁽⁶⁾ sugeria-se já considerar a terapêutica com corticoides (*p.e.* metilprednisolona 40mg via endovenosa de 12/12h por 5 dias) na terapêutica de doentes com infeção por SARS-CoV-2 em estadio hiperinflamatório que cumprissem critérios de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS) grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg) e sem evidência de infeção ativa. Esta sugestão baseava-se num estudo retrospectivo de doentes com COVID-19 com pneumonia complicada de ARDS em que os corticoides demonstraram benefício na mortalidade⁽⁷⁾, bem como na evidência indireta^(1, 8) do benefício (mortalidade e duração do tempo de ventilação mecânica) dos corticoides nos doentes com ARDS (não relacionada à COVID-19). Desde então foram publicados outros estudos retrospectivos que apoiam a ideia que a corticoterapia não só não atrasa o *clearance* viral⁽⁹⁾ como efetivamente se associa a melhoria dos *outcomes* clínicos^(7, 10) em doentes com COVID-19.

Mais recentemente foram disponibilizados, mas ainda não publicados⁽¹¹⁾, os resultados do braço da corticoterapia do estudo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 therapy) que indicam que em doentes com COVID-19 a administração de dexametasona (6mg/dia por via e.v. ou entérica, por até 10 dias) melhora, em relação ao placebo, a mortalidade aos 28 dias no subgrupo de doentes com necessidade de oxigenoterapia (21,5% vs 25,0%; RR 0,80 [95% CI 0,70 a 0,92]; p=0,002; NNT 29), e ventilação mecânica invasiva ou ECMO (29,0% vs 40,7%; RR 0,65 [95% IC 0,51 a 0,82]; p<0,001; NNT 8,5). Neste estudo, o benefício também é mais evidente em doentes tratados 7 ou mais dias após o início dos sintomas. Salienta-se ainda que em doentes sem necessidade de oxigenoterapia ou suporte ventilatório tratados com corticoides há uma tendência para agravamento da mortalidade (17% vs 13,2%; RR 1,22 [95% IC 0.93 a 1.61]; p=0,14). Estas duas observações suportam a ideia de que os corticoides encontram indicação apenas quando a doença se encontra em fase hiperinflamatória e que antes disso a sua utilização é potencialmente deletéria. Para lá do tempo de evolução de sintomas (> 7 dias) o marcador do início desta fase parece ser a instalação de insuficiência respiratória.

A utilização de dexametasona apresenta vantagens em relação a outros corticoides na COVID-19:

- (1) semivida longa (até 48 horas) permitindo auto-desmame;
- (2) baixa atividade mineralocorticoide que limita a hipernatrémia e retenção hídrica; e
- (3) boa penetração no pulmão e sistema nervoso central⁽¹⁾.

As *guidelines* da Surviving Sepsis Campaign para a COVID-19⁽¹²⁾ atualizaram uma recente revisão da Cochrane⁽⁸⁾ incluindo o mais recentemente publicado estudo DEXA-ARDS⁽¹⁾ que coletivamente demonstra uma redução quer da mortalidade quer da duração da ventilação mecânica em doentes com ARDS moderado a grave, embora estes resultados não sejam generalizáveis uma vez que incluem doentes com ARDS não viral. Assim, a utilização de corticoides em outras formulações ou esquemas terapêuticos (Tabela 1) tem menor grau de evidência na COVID-19 e a sua utilização deverá ser apenas considerada em doentes com formas mais graves de COVID-19, nos quais a relação risco-benefício poderá ser mais favorável (Figura 1).

Tabela 1 – Esquemas de corticoterapia mais comuns em estudos de ARDS de etiologia não viral.

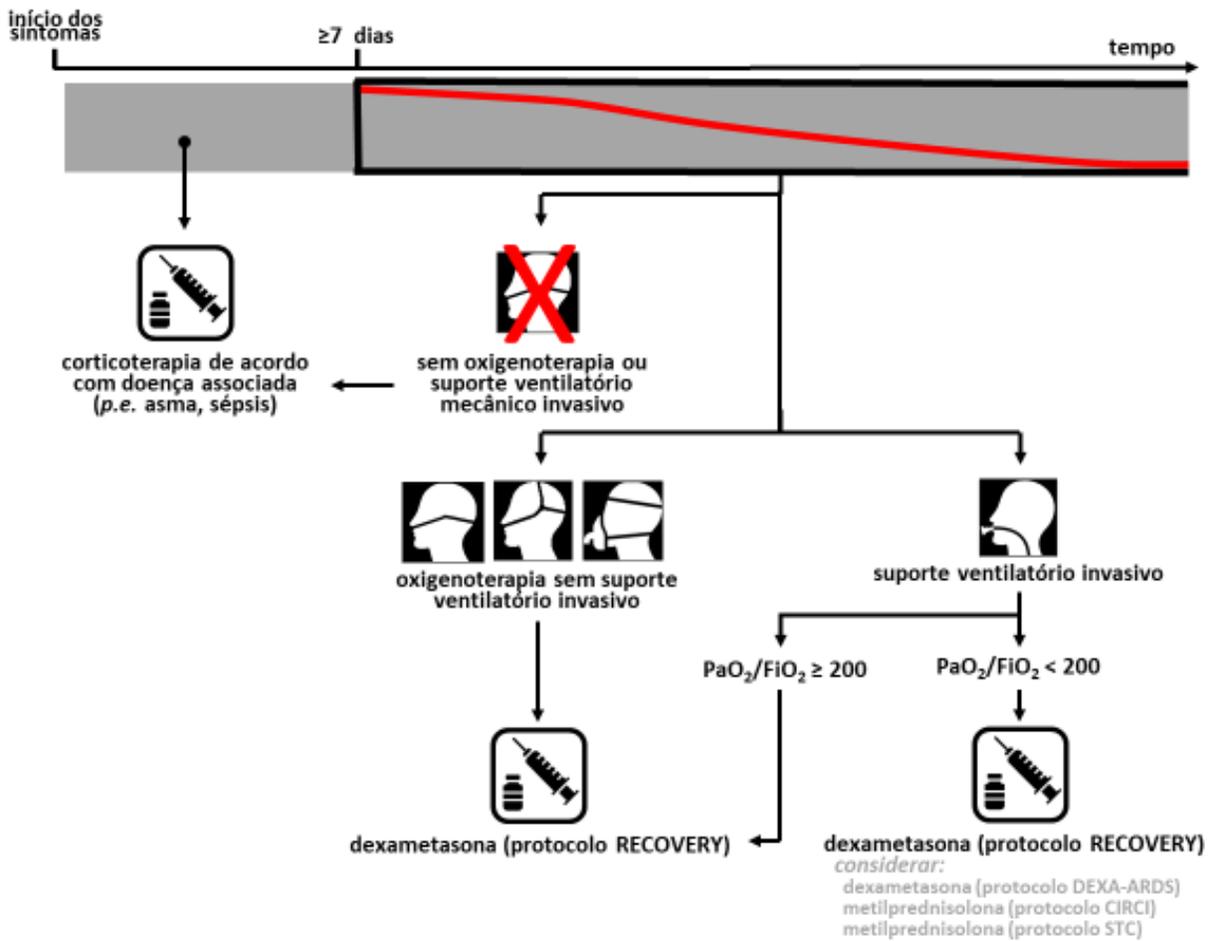
Protocolo DEXA-ARDS⁽¹⁾	
Dias 1 a 5	Dexametasona 20 mg/dia e.v.
Dias 6 a 10	Dexametasona 10 mg/dia e.v.
Protocolo CIRCI⁽¹³⁾	
Bólus inicial	Metilprednisolona 1 mg/Kg e.v. em bólus (idealmente em 30 minutos)
Dias 1 a 14*	Metilprednisolona 1 mg/Kg/dia e.v. †‡
Dias 15 a 21	Metilprednisolona 0,5 mg/Kg/dia e.v. †‡
Dias 22 a 25	Metilprednisolona 0,25 mg/Kg/dia e.v. †‡
Dias 26 a 28	Metilprednisolona 0,125 mg/Kg/dia e.v. †‡
Protocolo STC⁽¹⁴⁾	
Dias 1 a 5-7	Metilprednisolona 40mg 12/12h e.v. por 5-7 dias

* se doente extubado entre os dias 1 e 14 iniciar no dia seguinte desmame (dia 15)

† arredondar à casa decimal mais próxima, diluir em 50cc de soro fisiológico e perfundir a 2,1cc/h ou ½ dose em bólus e.v. (idealmente em 30 minutos) de 12-12 h

‡ após 5 dias de tolerância de dieta entérica pode passa a dose equivalente de prednisolona entérica (p.e. ou s.n.g.)

Figura 1 – Utilização de corticoterapia na COVID-19.



Bibliografia

1. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-76.
2. Mendes JJ, Mergulhão P, Froes F, Paiva JA, Gouveia J. Recommendations from the Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos and Infection & Sepsis Group for intensive care approach to COVID-19 *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(1):2-10.
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 2020.
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5.
5. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-67.
6. Mendes JJ, Mergulhão P, Paiva JA, Gouveia J. Atualização da Recomendações COVID-19 2020 [Available from: https://www.spci.pt/media/covid-19/COVID_19_R_20200331.pdf].
7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020.
8. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD004477.
9. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):147-78.
10. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv.* 2020:2020.03.06.20032342.
11. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv.* 2020:2020.06.22.20137273.
12. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020.
13. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med.* 2017;45(12):2078-88.
14. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-4.