

Impacto do uso de corticoides a nível hospitalar na sobrevida de pacientes com COVID-19

Impact of the use of corticosteroids at the hospital level on the survival of patients with COVID-19

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v7i14.297>

*Débora Vieira
Iara Guimarães Rodrigues
Dayse Aparecida Rosa Vicente
Julliane Taynara Lourenço Borges
Letícia Alves Rocha
Luiz Geraldo de Souza Vargas Neto
Luiz Nunes de Azeredo Neto
Marluza Denone Picinalli
leticia.arocha@aluno.imepac.edu.br*

Resumo

Diante das controvérsias existentes atualmente a respeito do tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, faz-se necessário a análise de artigos a respeito do uso de corticoides para determinar se os riscos dessa terapia superam seus benefícios. No Brasil foi identificada maior incidência no Mato Grosso e Rio de Janeiro, com total confirmado de mais de 25 milhões e letalidade em torno de 2,5%. O presente estudo foi desenvolvido a fim de realizar um levantamento da literatura e verificar as opções medicamentosas mais utilizadas frente sua eficácia. Foi identificado o uso clínico de corticosteroides, os quais se demonstraram não tão eficazes, porém necessários e carecem acompanhamento clínico para avaliar o risco e benefício. Ensaios clínicos controlados randomizados de administração precoce de uma dose baixa a moderada de metilprednisolona para pacientes com COVID-19 com SDRA são necessários para confirmar a eficácia e segurança da terapia com corticosteroides e estudar mais os resultados a longo prazo após a alta.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Corticosteroides, Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona.

Abstract

Given the current controversies regarding the treatment of hospitalized patients with COVID-19, it is necessary to analyze articles regarding the use of corticosteroids to determine whether the risks of this therapy outweigh its benefits. In Brazil, a higher incidence was identified in Mato Grosso and Rio de Janeiro, with a confirmed total of more than 25 million and lethality around 2.5%. The present study was developed in order to carry out a survey of the literature and verify the most used drug options in terms of their effectiveness. The clinical use of corticosteroids was identified, which proved to be not so effective, but necessary and lack clinical follow-up to assess the risk and benefit. Randomized controlled clinical trials of early administration of a low to moderate dose of methylprednisolone to COVID-19 patients with ARDS are needed to confirm the efficacy and safety of corticosteroid therapy and to further study long-term outcomes after discharge.

Keywords: SARS-CoV-2, Corticosteroids, Dexamethasone, Hydrocortisone, Prednisolone.

1 INTRODUÇÃO

A família viral do coronavírus (CoV) compreende um grupo monomérico de vírus que infectam vertebrados. Eles começaram a ser catalogados em meados dos anos de 1960 (SIDEL et al., 1983), nos quais muitos deles já infectaram humanos diversas vezes ao longo da história. Dentro dessa família há um grupo de vírus chamados SARS-CoV (GUAN et al., 2020, LI et al., 2020) que em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei (China) surgiram os primeiros casos uma síndrome respiratória aguda causada por um novo tipo de β -coronavírus, potencialmente grave e de elevada transmissibilidade (GUAN et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2, um vírus que mutado ao infectar humanos se espalhou pelo mundo causando a doença chamada COVID-19 (HUANG et al., 2020), que por sua alta taxa de transmissibilidade trouxe uma pandemia caracterizada comumente por uma pneumonia viral cuja síndrome respiratória aguda grave é presente em até 40% dos pacientes hospitalizados (SILVA e OLIVEIRA, 2020, BRASIL, 2022, PEERI et al., 2021, MINA et al., 2020, CÂMARA et al., 2020, FAQ COVID DA SBI, 2022).

No Brasil, a maioria dos casos é contabilizado na região Centro-Oeste e Sudeste, com maior incidência por 100 mil habitantes maior no estado do Mato Grosso e Rio de Janeiro, com um total de casos confirmados acumulados de mais de 25 milhões, com a letalidade girando em torno de 2,5% e a mortalidade por volta de 298,3 (BRASIL, 2022).

A infecção ocorre por meio do contato direto com uma pessoa infectada ou com objetos e superfícies contaminadas, pode ocorrer também por gotículas respiratórias que contenham o vírus (por meio da tosse ou espirro de pessoa infectada) e por último, pode ocorrer a transmissão da infecção por aerossóis (gotículas respiratórias que contenham o vírus e que permanecem no ar) (PEERI et al, 2021).

Estima-se que o período de incubação do vírus seja entre 1 e 14 dias, seus sinais clínicos mais comuns são semelhantes aos de um resfriado: tosse, febre, coriza e dor de garganta. Também é possível haver perda de olfato e de paladar (ageusia), conjuntivite, náuseas, dor de estômago, diarreia, dor de cabeça e lesões de pele e alteração do nível de consciência (MINA et al., 2020). Em casos mais graves, pode haver problemas do trato respiratório, pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e morte (CÂMARA et al., 2020).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Imunologia (FAQ COVID-19 DA SBI, 2022), não existe terapia farmacológica eficaz comprovada para prevenção da infecção ou contra a SDRA (CALY et al., 2020, CAVALCANTI et al., 2020, BAI et al., 2020 e GROUP et al., 2020). No entanto, apesar de seu efeito incerto, está sendo estudado o uso de corticoides para controle da chamada “tempestade de citocina”, que é uma resposta imune excessiva que tem sido apontada como uma das principais causas da síndrome respiratória e da falência múltiplas de órgãos (GUAN et al., 2020, LI et al., 2020, HUAN et al., 2020).

O principal mecanismo de ação antiinflamatória dos corticoides é o bloqueio duplo da cascata do ácido araquidônico, por meio da indução da lipocortina, que inibe a fosfolipase A2 e das COXs 1 e 2, que possuem papel crucial na mediação da inflamação ao produzir prostaglandinas e prostaciclina (WILLIAM, 2018). A partir disso, pode-se supor que os corticoides possam atenuar a resposta inflamatória causada pelo COVID-19, reduzindo assim o tempo de ventilação mecânica, o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e a mortalidade (ARABI et al., 2018, MASKIN et al., 2020, VILLAR et al., 2020). Em contrapartida, tais medicamentos podem ter efeitos indesejáveis, inclusive maior tempo de eliminação viral, aumento da glicemia, úlceras e aumento da pressão intraocular (MASKIN et al, 2020, VILLAR et al., 2020, ARABI et al., 2018). O que pode ser um problema para pacientes diabéticos.

O assunto COVID-19 é bastante conhecido no Brasil e no mundo, porém a respeito do tratamento com corticosteroides ainda existem controvérsias (LI et al., 2020, BAI et al., 2020 e GROUP et al., 2020, WILLIAM, 2018, MASKIN et al., 2020, VILLAR et al., 2020, DEQUIN et al., 2020, MORENO et al., 2018, RANJBAR et al., 2021). Há pesquisas que mostram benefícios da utilização dos corticoides, enquanto a outras que mostram o contrário (ARABI et al., 2018, MASKIN et al., 2020, TOMAZINI et al., 2020, PINZÓN et al., 2021).

Nesse contexto, se mostra necessário avaliar os dados científicos e validar suas diretrizes para melhor tratamento a nível hospitalar, onde sua utilização pode ser crucial para o tratamento e melhorar a chances de sobrevivida do paciente.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura de publicações em periódicos.

2.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS

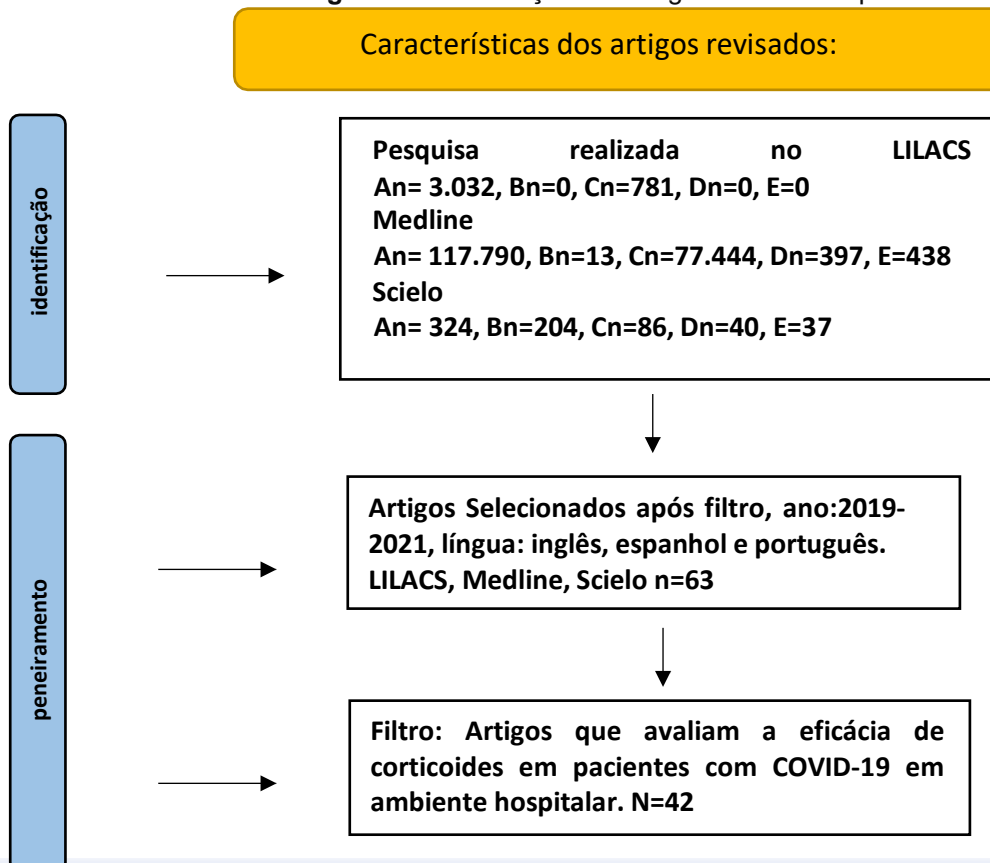
Será realizada uma busca bibliográfica por meio das fontes de busca constituídas pelos recursos eletrônicos nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Health Information from the National Library of Medicine* (Medline) e na biblioteca eletrônica *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO), publicados no período de 2019 a 2021.

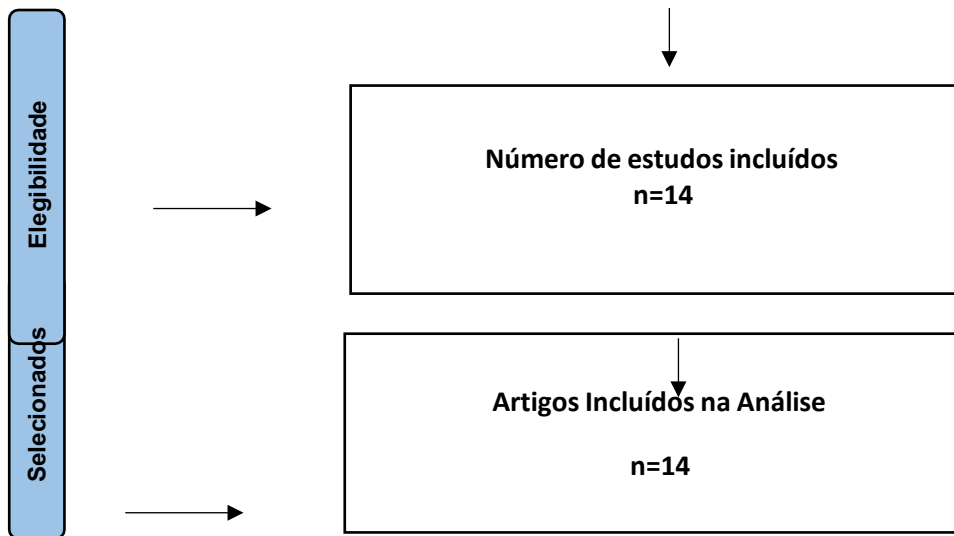
Os descritores utilizados serão: SARS-CoV-2, corticosteroides/corticosteroids, dexametasona/dexametason, hidrocortisona/hydrocortisone, prednisolon/prednisolona. Salienta-se que os descritores supracitados se encontram nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A B C D

A coleta dos dados acontecerá no decorrer do mês de maio de 2022.

Depois de identificados os artigos, estes serão analisados e os que atenderem aos objetivos do estudo, estiverem no idioma português, inglês e espanhol, e tiverem sido publicados nos últimos 10 anos, serão incluídos no roteiro para registro, conforme disposto no Fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Obtenção dos artigos inclusos no presente estudo





Legenda: A: SARS-CoV-2, B: corticosteroides/corticosteroids, C: dexametasona/dexametason, D: hidrocortisona/hydrocortisone, E: prednisolon/prednisolona, n = número.

2.3 TRATAMENTO DOS DADOS E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Após a identificação dos artigos, nas fontes de busca mencionadas, serão avaliados os títulos e resumos, de modo a selecioná-los. Serão elencados os artigos que farão parte da amostra, que serão registrados em ficha própria contendo dados do periódico, base de dados, idioma, ano de publicação, objetivos, resultados e conclusões.

Os resultados poderão apresentados por meio de tabelas e quadros que contemplem as principais características dos artigos utilizados na pesquisa. Caso seja necessário, serão identificadas categorias temáticas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, faremos uma análise dos artigos pesquisados, dividindo-os entre os que se posicionam a favor do uso de corticoides em pacientes com COVID-19 em ambiente hospitalar e, em contrapartida, os que concluíram sua ineficácia.

Organização dos artigos da revisão narrativa

Autor/Ano	Objetivos	Resultado/Conclusão	Amostra
Edalatifard et al., 2020	Realizar ensaio clínico controlado randomizado simples-cego em pacientes hospitalizados graves com COVID-19 com 68 pacientes com tratamento de metilprednisolona por 02 meses.	Maior taxa de sobrevida em pacientes tratados com metilprednisolona.	68 pacientes Pacientes controle com outros tratamentos (n=34). Pacientes submetidos ao tratamento com

Autor/Ano	Objetivos	Resultado/Conclusão	Amostra
			metilprednisolona (n=34).
Fadel et al., 2020	Avaliar estudo de uso de metilprednisolona precoce de curta duração em pacientes com COVID-19 de moderado a grave.	Redução do tempo médio de permanência hospitalar.	Amostra de 213 indivíduos hospitalizados com COVID-19 de moderado a grave.
KO et al., 2021	Estudo de coorte dentre uso de metilprednisolona e dexametasona em pacientes em unidade de terapia intensiva com COVID-19.	Menor mortalidade em pacientes que fizeram uso de metilprednisolona.	Foram avaliados 262 pacientes em unidade de terapia intensiva com COVID-19.
Tomazini et al., 2020	Ensaio Clínico randomizado triplo cego em pacientes com hipóxia por COVID-19.	Melhores resultados clínicos em pacientes que fizeram uso de metilprednisolona.	Foram avaliados 350 pacientes com hipóxia.
Pinzón et al., 2021	Estudo de coorte ambispectivo com análise de sobrevida de pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19.	Redução de mortalidade em pacientes que apresentaram hipóxia, principalmente àqueles que necessitavam ventilação mecânica.	Foram avaliados 216 pacientes com pneumonia grave por COVID-19.
Villar et al., 2020	Estudo multicêntrico, randomizado e controlado em pacientes com SDRA grave a moderada a fim de avaliar o uso de dexametasona frente a redução do uso de ventilação mecânica.	Redução da necessidade de uso de ventilação mecânica e mortalidade geral. Ocorreram eventos adversos nestes pacientes: hiperglicemia na UTI em 76% deles; novas infecções na UTI como pneumonia ou sepse em 24%; e barotrauma em 10%.	Foram analisados 277 pacientes com SDRA grave a moderada (sendo que 139 fizeram uso de dexametasona por apresentarem síndrome de desconforto respiratório agudo).
Gautret et al., 2020	Ensaio clínico não randomizado aberto em pacientes que fizeram uso de hidroxiquina.	Resultado inconclusivo, mas há relato de redução de transporte viral.	Foram analisados 20 pacientes com COVID-19.
Sterne et al., 2020	Análise de uso de corticoides em pacientes com COVID-19 de acordo com a dosagem	Foi identificar a necessidade de metanálise prospectiva de estudos randomizados para examinar o uso de corticoides em pacientes críticos com COVID-19.	Não se aplica.
Petersen et al., 2020	Realizar análise estatística em protocolo de uso de corticosteroides de baixa dose em pacientes com COVID-19 e hipóxia grave.	Foram identificados efeitos indesejados deste medicamento e maior tempo de eliminação viral.	Não se aplica.
Jeronimo et al., 2020	Estudo randomizado duplo cego de fase IIb com placebo e terapia	Não foram identificadas melhoras significativas com o	416 pacientes.

Autor/Ano	Objetivos	Resultado/Conclusão	Amostra
	adjuvante com metilprednisolona.	uso do medicamento no período estudado (aproximadamente dois meses).	
Arabi et al., 2018	Estudo de pacientes críticos com Síndrome Respiratória no Oriente Médio.	Pacientes que receberam corticosteroides foram mais propensos a receber ventilação mecânica.	309 pacientes críticos com Síndrome Respiratória.
Rosas et al., 2021	Estudo fase 3 randomizado de pacientes hospitalizados com COVID-19.	O tratamento não resultou na melhora do estado clínico ou redução de mortalidade em relação ao placebo.	452 pacientes com COVID-19.
Li et al., 2020	Estudo de metanálise para avaliar a segurança e eficácia de corticosteroides em SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV.	Neste estudo houve atraso da eliminação de vírus, não houve redução da taxa de hospitalização, sobrevida, admissão em UTI e uso de ventilação mecânica.	5249 pacientes por sete anos (2003 a 2020).

Em 2020, Edalatifard se posicionou a favor do uso do corticoide metilprednisolona após realizado ensaio clínico controlado randomizado simples-cego em pacientes hospitalizados graves com COVID-19. No entanto, o total de randomizados foi de 68 pacientes num período de dois meses (20 de abril de 2020 a 20 de junho de 2020). Os 68 pacientes da amostra foram divididos em dois grupos de 34 pacientes cada, e o estudo revela maior tempo de sobrevida no grupo dos pacientes que receberam tratamento com metilprednisolona. Ainda assim, houve ocorrência de pacientes que apresentaram efeitos adversos graves durante o estudo.

Ainda no mesmo ano, Fadel e colaboradores estudaram o uso de metilprednisolona precoce de curta duração, tal estudo foi efetuado num período compreendido entre 12 de março a 27 de março de 2020 através de análise de 213 indivíduos hospitalizados com COVID-19 moderado a grave, referindo redução no tempo médio de permanência hospitalar.

No ano de 2021, Justine J. Ko e colaboradores, por meio de artigo científico, compararam o uso de metilprednisolona e dexametasona numa coorte de 262 pacientes em unidade terapia intensiva com COVID-19, os quais necessitaram ventilação mecânica e, concluiu menor mortalidade no uso de metilprednisolona em relação à dexametasona. Assim como Tomazini e colaboradores (2020), após realização de ensaio clínico randomizado controlado triplo cego, demonstrou que pacientes hospitalizados com COVID-19 hipóxicos tiveram melhores resultados quando tratados com metilprednisolona, em comparação com a dexametasona. Porém concluem que a droga e dose apropriada permanecem incertos.

Seguindo a mesma linha de estudo comparativo entre tratamento com metilprednisolona e dexametasona, citamos Pinzón e colaboradores (2021), os quais realizaram estudo de coorte ambispectivo com análise de sobrevida de 216 pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19. Neste, foi efetuada avaliação de resultados laboratoriais de pacientes que receberam altas doses de dexametasona versus metilprednisolona de 15 de setembro a 31 de outubro de 2020, e demonstrada diminuição de mortalidade em pacientes que necessitavam oxigênio, especialmente os com ventilação mecânica invasiva, em uso de dexametasona, e que evoluíram para SDRA grave em maior proporção com relação à metilprednisolona. Relatam também menor mortalidade e menor tempo de recuperação em pacientes que receberam metilprednisolona. Todavia, não se sabe, segundo os autores, para que se obtenham melhores resultados clínicos, quais corticoides podem ser utilizados, assim como a dose ideal e duração, fazendo-se necessário que sejam efetuados estudos randomizados controlados com metilprednisolona para comprovar seu efeito.

Villar e colaboradores (2020) iniciaram um estudo multicêntrico, randomizado e controlado em um total de 277 pacientes com SDRA grave a moderada (sendo que 139 deles receberam tratamento com dexametasona para síndrome do desconforto respiratório agudo), o qual foi interrompido pelo Conselho de Monitoramento de Segurança de Dados, devido à baixa taxa de inscritos. Os autores defendem que a administração precoce de dexametasona pode reduzir a duração da ventilação mecânica e reduzir a mortalidade geral. No entanto, ocorreram eventos adversos comuns nos pacientes tratados com dexametasona, sendo: hiperglicemia na UTI em 76% deles; novas infecções na UTI como pneumonia ou sepse em 24%; e barotrauma em 10%.

Gautret e colaboradores, em 2020 realizaram um ensaio clínico não randomizado aberto, efetuado em ambiente hospitalar no período do início de março a 16 de março do mesmo ano em pacientes com COVID-19 que receberam tratamento com hidroxiquina e fizeram testes de carga viral através de swabs nasofaríngeos. Neste estudo foi tratada uma pequena amostra de vinte casos de infecções do trato respiratório e relatada redução do transporte viral.

Em contrapartida citamos Sterne e colaboradores (2020), o qual demonstrou necessidade de metanálise prospectiva de estudos randomizados para examinar o efeito dos corticoides na mortalidade de pacientes críticos com COVID-19, ao qual se faz necessário examinar as variações entre os subgrupos com relação às características do tratamento, gravidade da doença no momento da randomização, características do paciente ou risco de viés. De acordo com o autor, as intervenções com esteroides devem ser classificadas de acordo com a dose (alta ou baixa) assim como comparados seus efeitos. Assim como Petersen e colaboradores, em 2020, que postularam um protocolo de plano de análise estatística do uso de hidrocortisona de baixa dose em pacientes com COVID-19 e hipóxia grave, ressaltando os efeitos indesejáveis dos corticosteroides, inclusive o maior tempo de eliminação viral. O autor relata existir equilíbrio clínico sob necessidade de orientação do uso de corticosteróides.

Nas Diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América sobre o tratamento e manejo de pacientes com COVID-19, é relatada a existência das diversas terapias farmacológicas que estão sendo utilizadas, porém a necessidade de diretrizes práticas atualizadas com base na avaliação da literatura emergente. Informa sobre a necessidade de recrutamento de pacientes para ensaios em andamento e com isso, o fornecimento de evidências necessárias, já que não se pode determinar até o momento se os benefícios causados por estas terapias superam os danos, na maioria dos tratamentos (BHIMRAJ et al., 2020).

Na sequência, iremos analisar os estudos que se posicionaram contra o uso de corticoides. É o caso de Jeronimo e colaboradores que, em 2021 efetuaram estudo randomizado duplo cego, fase IIb, controlado por placebo, em terapia adjuvante com metilprednisolona. Avaliou os resultados de 18 de abril a 16 de junho de 2020, de 647 pacientes selecionados sendo 416 randomizados e, os achados deste estudo sugerem que um curso curto de metilprednisolona em pacientes hospitalizados com COVID-19, não reduziu a mortalidade na população geral, tendendo os mesmos a necessitar de mais terapia com insulina e não sendo observada diferença na depuração do vírus na secreção respiratória.

Da mesma forma, Arabi e colaboradores já haviam efetuado em 2018 estudo em 309 pacientes críticos com Síndrome Respiratória do Oriente Médio, o qual demonstrava impacto incerto nos resultados do uso de corticosteroides apesar de seu uso ser comum. Ressalta que, na maioria das vezes, as análises de estudos observacionais não levam em conta a condição clínica dos pacientes no momento do início da terapia. Neste estudo, os pacientes que receberam corticosteroides foram mais propensos a receberem ventilação invasiva e, seu uso foi associado ao atraso na eliminação do RNA do coronavírus. O estudo destaca a importância do ajuste para fatores de confusão na linha de base de variáveis no tempo, quando se trata de estudos observacionais.

Seguindo a mesma linha, Rosas e colaboradores em 2021, após efetuarem estudo de fase 3 com randomização de pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19 em uso de tocilizumabe, no qual 452 pacientes foram randomizados, constatou que o tratamento não resultou em melhora do estado clínico ou menor mortalidade que o placebo.

Em 2020, foi realizado estudo de metanálise para determinar a segurança e eficácia dos corticosteroides em infecções por SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV. Os estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados foram analisados quanto à qualidade. Foi observado que, o uso de corticoides atrasou a eliminação do vírus, além de não melhorar a sobrevivência, nem reduzir a duração da hospitalização ou a taxa de admissão na UTI e/ou uso de ventilação mecânica. Ocorreram vários eventos adversos, ressaltando-se a necessidade de ensaios clínicos randomizados e, sugerindo cautela no uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19. Neste estudo foram incluídos relatórios, estudos de coorte e ensaio clínico randomizado envolvendo 5249 indivíduos no período de sete anos (2003 a 2020)(LI et al., 2020).

Ressaltamos que, grande parte dos estudos, ainda que defendam o uso de corticoides, salientam sobre a necessidade de estudos conclusivos acerca das doses e tempo de tratamento utilizado.

4 CONCLUSÕES

Em suma, o uso de corticosteroides na pneumonia viral continua sendo um quebra-cabeça clínico desafiador. Embora a terapia com corticosteroides tenha melhorado as características clínicas da pneumonia viral em alguns casos, não há evidências confirmadas de que a terapia com corticosteroides reduz a mortalidade de pacientes com COVID-19.

O uso clínico de corticosteroides para COVID-19 deve ser cauteloso, se for necessário. A tempestade de citocinas e a supressão e deficiência da imunidade das células T podem ser os principais mecanismos potenciais da COVID-19 grave. Ensaios clínicos controlados randomizados de administração precoce de uma dose baixa a moderada de metilprednisolona para pacientes com COVID-19 com SDRA são necessários para confirmar a eficácia e segurança da terapia com corticosteroides e estudar mais os resultados a longo prazo após a alta.

Os corticosteroides, portanto, parecem ser uma faca de dois gumes na luta contra o COVID-19 e precisam ser usados criteriosamente, considerando a relação risco-benefício, assim como um tratamento de curta duração (por exemplo, até 10 dias) deste agente terapêutico em pacientes com COVID-19. Não há evidências para fundamentar o uso a longo prazo de esteróides em pacientes com COVID-19 para prevenir potenciais sequelas adversas, como fibrose pulmonar. Pelo contrário, um tratamento tão prolongado de esteroides poderia ser prejudicial.

Tentamos explorar o mecanismo dos corticosteroides no COVID-19, de modo a fazer uso mais razoável de corticosteroides no manejo de pacientes com COVID-19 no futuro. Como existem estudos trazendo melhoras significativas no quadro geral dos pacientes acometidos pela infecção de COVID-19, ao passo que por outro lado há estudos mencionando o atraso da melhora dos pacientes, entendemos que é imprescindível um estudo nacional abrangente que possa definir um protocolo para o uso assertivo e racional de corticoides.

5 REFERÊNCIAS

ARABI, Y. M., et al., *Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine*, v.197, n.6, p.757-767, 2018.

BAI, C, et al. [Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force. *European Respiratory Review* [Internet]. v.29, n.157, p.1-15, 2020.

Bhimraj, et al. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clinical Infectious Diseases*, ciaa478, 2020.

Braz-de-Melo HA, et al. *The Use of the Anticoagulant Heparin and Corticosteroid Dexamethasone as Prominent Treatments for COVID-19.* **Frontiers in Medicine.** v.8, p.615333, 2021.

CALY, L, et al. *The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro.* **Antiviral Research.** v.178, p.104787, 2020.

CÂMARA, FP, CARDOSO, D, CÂMARA, P, MORENO, M. Contágio e virulência: covid-19 e a próxima pandemia. **Brazilian Journal of Health Review.** v.3, n5, p.3353-7, 2020.

CAVALCANTI, AB, et al. *Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19.* **New England Journal of Medicine,** v.383, n.21, p.2041-52, 2020.

BRASIL. **Coronavírus Brasil.** Painel Coronavírus. 2022. [Internet]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

DEQUIN, P. 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,** v.324, n.13, 1298-1306, 2020.

Edalatifard, M., Akhtari, M. et al. *Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial.* **European Respiratory Journal,** v.56, n.6, 2020.

Fadel, et al. *Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19.* **Clinical Infectious Diseases,** v.71, n.16, p.2114-2120, 2020.

FAQ COVID-19 DA SBI – Sociedade Brasileira de Imunologia. 2022 [Internet]. Disponível em: <https://sbi.org.br/2021/03/16/faq-covid-19-da-sbi-2/>

Gautret, P., et al. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.* **International journal of antimicrobial agents,** v.56, n.1, p.105949, 2020.

GROUP RC, et al. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report.* **The New England Journal of Medicine.** v.384, n.8, p.693–704, 2020.

GUAN, Wei-jie et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.* **New England journal of medicine,** v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HUANG, Chaolin et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* **The lancet,** v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

Jeronimo, C. M. P., et al. *Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial.* **Clinical Infectious Diseases,** v.72, n.9, p.e373-e381, 2021.

KO, JJ, et al. *A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID.* **Journal of Intensive Care Medicine,** v.36, n.6, p.673-80, 2021.

LI, Huan et al. *Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis.* **Leukemia,** v. 34, n. 6, p. 1503-1511, 2020.

MASKIN, L. P., et al. *High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial.* **Trials,** v.21, n.1, p.1-3, 2020.

MINA, M. J., PARKER, R., LARREMORE, D. B. *Rethinking Covid-19 test sensitivity—a strategy for containment.* **New England Journal of Medicine,** v.22, n.383, e120, 2020.

- Moreno, G., et al. *Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. **Intensive care medicine**, v.44, n.9, p.1470-1482, 2018.*
- PEERI, N. C, et al.. *The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? **International journal of epidemiology**, v.3, n.49,p. 717-726, 2020.*
- Petersen, M. W., et al., *Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial-protocol and statistical analysis plan. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.64, n.9, p.1365-1375, 2020.*
- Pinzón MA, et al. *Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. **PLOS ONE**, v.16, n.5, p.e0252057, 2021.*
- Ranjbar K., et al. *Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. **BMC Infectious Diseases**, v.21, n.1, p.1–8, 2021.*
- Rosas, I. O., et al. *Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. **New England Journal of Medicine**, v.384, n.16, 1503-1516, 2021.*
- SIDDELL, S. G. et al. *Coronaviridae. **Intervirology**, v. 20, n. 4, p. 181-189, 1983.*
- SILVA, Daylane Fernandes; DE OLIVEIRA, Maria Liz Cunha. *Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. **Comunicação Em Ciências Da Saúde**, v. 31, p. 61-74, 2020.*
- Sterne, J. A. et al. *Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. **Trials**, v.21, n.1, p.1-3, 2020*
- Tomazini BM, et al. *COVID-19-associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.32, n.3, p.354–62, 2020.*
- VILLAR, J., et al. *Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v.8, n.3, p.267–76, 2020.*
- WILLIAMS, D. M. *Clinical pharmacology of corticosteroids. **Respiratory care**, v.63, n.6, p.655-670, 2018.*