

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ (SESA/CE)

NOTA TÉCNICA Nº 05, de 29 de abril de 2020

ASSUNTO: ORIENTAÇÃO SOBRE O USO DE CORTICOSTEROIDES PARA PACIENTES INTERNADOS EM SERVIÇOS DE SAÚDE PÚBLICOS E PRIVADOS NO ESTADO DO CEARÁ COM A FORMA GRAVE DE INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVIRUS (SARS-COV-2).

A Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, através da Assistência Farmacêutica, vem por meio desta orientar quanto à recomendação sobre o uso de corticosteroides para o tratamento de pacientes internados nos Serviços de Saúde públicos e privados com a forma grave de infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2). Essa nota deve ser divulgada amplamente entre profissionais dos serviços de saúde públicos e privados.

1. CONSIDERANDO:

- O Decreto Estadual nº33.510, de 16 de março de 2020, que decreta situação de emergência em saúde e dispõe sobre medidas para enfrentamento e contenção da infecção humana pelo novo Coronavírus, cabendo a Secretaria da Saúde do Estado articular as ações e serviços de saúde voltados à contenção da situação de emergência disposta neste Decreto, competindo-lhe, em especial, a coordenação das ações de enfrentamento ao novo Coronavírus (COVID-19) no âmbito do Estado;
- Enquanto a maioria das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 evoluirá com quadro leve, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 14% dos pacientes apresentarão as formas mais graves da COVID-19, evoluindo com pneumonia, insuficiência respiratória aguda, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), dentre outras, com uma mortalidade elevada nessa população.
- O uso de corticosteroides tem sido considerado controverso na literatura internacional, incluindo as diretrizes da Organização Mundial de Saúde, que não recomenda o uso rotineiro corticosteroides sistêmicos para tratamento de pneumonia viral fora de ensaios clínicos, reforçando a necessidade do uso cauteloso para outras indicações, devendo ser evitado nos casos leves e moderados da doença.
- A Campanha Surviving Sepsis recomenda corticoides para pacientes entubados com COVID-19 e SARA, mas por outro lado a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) recomenda que os corticoides devem ser utilizados em contexto de ensaios clínicos controlados randomizados. No entanto, a maioria desses guidelines baseia-se em estudos clínicos de pacientes com influenza e MERS, e que talvez não seja aplicável para SARS-CoV-2.
- A última atualização do protocolo do Manejo Clínico de COVID-19 do Ministério da Saúde publicado em 06 de abril de 2020 recomenda que “em pacientes com diagnóstico específico de COVID-19, os glicocorticoides não devem ser prescritos rotineiramente, uma

vez que não existem evidências de seu benefício na infecção por SARS-Cov-2. No entanto, podem ser considerados em situações específicas, em que haja indicação clara para sua utilização.”

- Corticosteroides foram usados amplamente em pacientes hospitalizados com a forma grave de COVID-19 na China, porém seu benefício não pode ser determinado com base nos dados de estudos observacionais não controlados.

- Considerando o modelo em que a doença passa por três fases, sendo a fase mais precoce marcada pela replicação viral, caracterizada por sintomas mais leves, e as fases seguintes pelo estímulo da imunidade adaptativa o que pode levar ao aumento da severidade da doença, o efeito do corticoide poderia variar dependendo do momento de início:

1. O uso de corticoide na fase inicial poderia aumentar a replicação viral e talvez atrasar o desenvolvimento da resposta imune adaptativa;
2. Doses baixas de corticoide durante a fase intermediária (fase pulmonar) poderia ser benéfica pois poderia conter a severidade da inflamação e possivelmente prevenir a fase hiperinflamatória;
3. Na fase mais tardia, doses elevadas de corticoide podem ser necessárias para tratar hiperinflamação grave, porém também podendo resultar em efeitos adversos importantes.

- Evidências sugerem que um subgrupo de pacientes com a forma grave da doença pode evoluir para um quadro de hiperinflamação caracterizado por uma tempestade de citocinas (IL-2, IL-6, IL-7, TNF- e outros), com elevação de vários marcadores inflamatórios tais como ferritina, desidrogenase láctica (LDH) e proteína C-reativa (PCR). Tal perfil assemelha-se à linfocitose hemofagocítica secundária, uma síndrome hiperinflamatória caracterizada por febre persistente, citopenias e hiperferritinemia; com grave acometimento pulmonar (incluindo SARA) em cerca de 50% dos pacientes levando à insuficiência e disfunção de vários órgãos. Estudo retrospectivo e multicêntrico conduzido na China evidenciou que a elevação dos níveis de ferritina e IL-6 foram significativamente menores nos pacientes sobreviventes comparado aos casos que evoluíram a óbito.

- Baseada nas evidências até então disponíveis na literatura e na experiência de grupos internacionais no combate à pandemia, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) atualizou em 09 de abril de 2020 as “Orientações sobre o manuseio do paciente com pneumonia e insuficiência respiratória devido a infecção pelo coronavírus (SARS-CoV-2), recomendando que “os pacientes com COVID-19 grave devem ser rastreados para hiperinflamação usando marcadores laboratoriais (por exemplo, aumento de ferritina, contagem decrescente de plaquetas ou aumento da proteína C-reativa, PCR). Pode-se utilizar o HScore (acessível em <http://saintantoine.aphp.fr/score/>) para identificar o subgrupo de pacientes para os quais a imunossupressão e, eventualmente, a administração de esteroides possam contribuir com o controle deste processo e redução da mortalidade.” “Esquemas de doses e de duração de corticoterapia carecem de

evidências até o presente momento.”

- Diante do exposto acima, parece razoável o uso prudente de doses baixas de corticoides para determinados pacientes, avaliando cada caso individualmente e considerando a sua introdução de acordo com o momento da doença a respeito do início dos sintomas, assim como a presença de contraindicações ao uso, o nível dos marcadores inflamatórios e a severidade da doença. Sugere-se ainda que pacientes internados com hipoxemia mas que ainda não foram entubados poderiam representar um momento oportuno para introdução a fim de evitar a deterioração clínica. Pacientes entubados com SARA são considerados até o momento os que tem a indicação mais contundente para o uso de corticoide, entretanto esperar que o paciente seja entubado para a introdução do corticoide poderia resultar na perda de oportunidades terapêuticas.

2. ORIENTAÇÃO DA SESA/CE SOBRE O USO DE CORTICOSTEROIDE PARA PACIENTES INTERNADOS EM SERVIÇOS DE SAÚDE PÚBLICOS E PRIVADOS COM A FORMA GRAVE DE INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVIRUS (SARS-COV 2):

- Pacientes internados com quadro suspeito ou confirmado de COVID-19 evoluindo com sinais de gravidade devem ser rastreados para hiperinflamação usando marcadores laboratoriais tais como: hemograma completo (avaliar citopenias), LDH, ferritina, proteína C-reativa, dímero D e triglicérides.

- Para casos com sinais de piora clínica apesar da terapia inicial instituída (por exemplo piora da hipoxemia e/ou piora do velamento pulmonar e/ou choque séptico) e com quadro laboratorial sugestivo de hiperinflamação e/ou síndrome hemofagocítica (HScore >169), sugere-se iniciar com uma dose de 0,5 - 1 mg/kg /dia de metilprednisolona e diminuir gradualmente por 7 a 10 dias; outros casos menos graves, considerar períodos mais curtos de 3 a 5 dias.

- Como o uso de corticoide sistêmico pode aumentar o risco de infecções, recomenda-se vigilância ativa de infecções secundárias, além do monitoramento de outros efeitos adversos. Em caso de suspeita de infecção bacteriana secundária, considerar reduzir a dose pela metade.

Essas orientações foram elaboradas baseadas em referências disponíveis até o momento e podem ser alteradas na medida que novos estudos sejam realizados.

REFERÊNCIAS:

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 13 March 2020.
2. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. March 2020. Doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.



3. Lee N, Allen C, Hui D, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol. 2004;31(4):304-309. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006
4. Long, Y., Xu, Y., Wang, B., Zhang, L., Jia, D., Xue, F., Duan, G., He, J., Xia, J., & Xu, D. (2016). Clinical recommendations from an observational study on MERS: Glucocorticoids was benefit in treating SARS patients. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 9(5).
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19. Publicada em 06 de abril de 2020.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, 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. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory medicine. 2020.
9. 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 (London, England). 2020.
10. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical- Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x
12. AMIB. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Orientações sobre o manuseio do paciente com pneumonia e insuficiência respiratória devido a infecção pelo coronavírus (SARS-Cov-2) – Versão n. 04/2020. Publicada em 09 de abril de 2020.