

CORTICOTERAPIA E A RECENTE EVIDÊNCIA NO TRATAMENTO DE SARS-CoV-2: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

CANTO, Lucas Pimentel do

Discente do quarto período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC.

E-mail lupimentel15@gmail.com

MEZABARBA, Vinicius Souza

Discente do quarto período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC.

E-mail vmezabarba@gmail.com

REIS, Artur Siqueira Nunes

Discente do quarto período do curso de graduação em Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC.

E-mail artursnr@gmail.com

MANGIAVACCHI, Bianca Magnelli

Doutora em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF. Coordenadora do curso de graduação em Medicina e Professora do curso de graduação em Enfermagem da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC.

E-mail: bmagnelli@gmail.com

ISTOE, Carolina Crespo

Doutoranda do Programa de Ciências Aplicadas à produtos da Saúde da Universidade Federal Fluminense- UFF. Professora dos cursos de graduação em Medicina e Enfermagem da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC.

E-mail carolcistoe@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Os corticoides são hormônios produzidos naturalmente pelo corpo humano, sendo o cortisol o hormônio mais produzido pelo organismo humano. Os corticoides podem ser na constituição de medicamentos com ação anti-inflamatória e imunossupressora, amplamente usados na área médica para o tratamento de diversas doenças (PEREIRA; et al, 2007). No entanto, o uso desses medicamentos costuma estar relacionado a muitos efeitos adversos. A corticoterapia é indicada para

tratamento de doenças reumáticas, dermatológicas e autoimunes e até mesmo em alguns tipos de câncer, por serem capazes de reduzir a resposta imunológica, sendo efetivas no controle dos processos inflamação e resposta de defesa exacerbada (ANTI *et al*, 2008).

Hodiernamente, o uso de corticoides ganhou evidência no tratamento da infecção provocada por SARS-CoV-2 no presente ano. No entanto, esses medicamentos foram utilizados anteriormente para o tratamento de doenças provocadas pela infecção por SARS-CoV-1 e MERS-CoV, vírus classificados na mesma família do atual vírus, os Coronavírus, visto que a reação inflamatória do hospedeiro, diante da infecção viral, pode ser responsável por algumas complicações graves (RUSSELL *et al*, 2020). No entanto, a literatura mundial ainda não apresenta um protocolo específico e pré-determinado para o uso de glicocorticoides, especialmente devido aos efeitos adversos que esses medicamentos podem provocar em alguns indivíduos, e especialmente, em determinados grupos populacionais como crianças e idosos. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi apontar os malefícios e benefícios do tratamento com corticoides em casos de COVID-19.

METODOLOGIA

O método utilizado para elaboração desse trabalho foi a revisão integrativa da literatura com a seleção de artigos científicos publicados entre os anos de 2007 a 2020. Foram expostos os resultados encontrados pelos autores para fins comparativos da terapia com corticosteroides em infectados por COVID-19, assim como a construção de um desenvolvimento que abrange os principais aspectos da medicação corticoide, como metabolismo, compostos, ação, indicações e efeitos adversos. Os artigos foram encontrados, na plataforma PubMed e SciELO, que direcionou os resultados da pesquisa, segundo os descritores Corticoides e Corticoides COVID-19.

DESENVOLVIMENTO

Amplamente utilizados na área médica, especialmente na dermatologia, os glicocorticoides consistem em medicamentos com ação anti-inflamatória e imunossupressora (PEREIRA *et al*, 2007). A região do córtex externo da glândula suprarrenal, induzido pelo ACTH (Hormônio adrenocorticotrófico) é a responsável pela produção de esteroides, principalmente os com atividade glicocorticoide e mineralocorticoide. Um conjunto de glicocorticoides são produzidos pela suprarrenal, o mais relevante é a hidrocortisona, conhecido por cortisol. Os mineralocorticoides apresentam ação na regulação do balanço hídrico e eletrolítico, essencialmente a aldosterona (Rang; Dale, 2016).

Proveniente do colesterol, os glicocorticoides apresentam três anéis hexano, um anel pentano e a estrutura molecular básica é o ciclopentanoperidrofenantreno. Glicocorticoides naturais ou sintéticos apresentam um grupo 11-hidroxilo para produzirem efeito. Com absorção no jejuno, principalmente em sua parte proximal, os glicocorticoides possuem fração livre de sua forma biologicamente ativa. Já os glicocorticoides sintéticos apresentam afinidade reduzida a proteínas plasmáticas, quando comparado ao glicocorticoide inativo, maximizando a fração livre e efeitos adversos (PEREIRA *et al*, 2007).

A via metabólica dos glicocorticoides é a via hepática, especialmente devido à ação da enzima 11-beta hidroxidehidrogenase, responsável por hidroxilar o carbono 11 em cortisona e prednisona. Dessa forma, a cortisona 11-hidroxilada torna-se hidrocortisona ou cortisol, enquanto a 11-hidroxilação da prednisona forma prednisolona (PEREIRA *et al*, 2007). Outrossim, a ação do medicamento é devido a transativação provocada pelo hormônio, que ultrapassa a membrana citoplasmática por difusão, devido a propriedade lipofílica, onde se liga aos receptores de glicocorticoides no citoplasma da célula. Diante disso, o complexo glicocorticoide-receptor, no núcleo celular, interage com regiões de alguns genes, chamados elementos responsivos aos glicocorticoides, provocando a síntese de proteínas com ação anti-inflamatórias (lipocortina-1 e I κ B) e com efeitos sistêmicos dos carboidratos. Todo esse processo é chamado de transativação. Vale salientar os glicocorticoides também agem por transrepressão, onde os glicocorticoides interagem com

mecanismos de transcrição (AP-1 e NF- κ B), causando efeito inibitório nessa via, responsável pela síntese de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas 6 e 2 e o fator de necrose tumoral – alfa IL-6, IL-2 E TNF- α (ANTI *et al*, 2008).

Tradicionalmente, a terapia com glicocorticoides é indicada para tratamento de doenças reumáticas, dermatológicas e autoimunes, por sua ação anti-inflamatória e imunossupressora. As principais indicações reumáticas são polimialgia reumática, arterite de células gigantes, artrite reumatoide e osteoartrite (ANTI; *et al*, 2008). Já as indicações dermatológicas estão presentes para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, vasculites, dermatoses, sarcoidoses, paniculites, urticárias e reação hansênica tipo I (FREITAS; SOUZA, 2007). Os efeitos adversos, no entanto, são evidentes, principalmente no uso prolongado e de altas doses. Diante disso, os efeitos adversos são múltiplos, como o acometimento da glândula suprarrenal, musculatura esquelética, sistema cardiovascular e nervoso central, conforme a (ANTI *et al*, 2008).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento com corticosteroides foi amplamente utilizado durante a pandemia de SARS-CoV-1, Síndrome Respiratória Aguda Grave, e MERS-CoV, Síndrome Respiratória do Oriente Médio (RUSSELL *et al*, 2020). Nessas infecções, a lesão pulmonar e as síndromes respiratórias são provocadas devido a respostas imunes exacerbada do indivíduo contaminado pelo vírus. Diante disso, a escolha pelos corticoides, que com sua ação anti-inflamatória, promove a redução da inflamação pulmonar, no entanto, a resposta imune do hospedeiro para combater o vírus também acaba sendo afetada, podendo provocar consequências prejudiciais ao organismo (RUSSELL *et al*, 2020).

O estudo de Russell *et al* (2020), diante disso, foi conclusivo, ao analisar trabalhos observacionais em pacientes tratados com corticosteroides em infecções por influenza, SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2 que não existem evidências clínicas satisfatórias do benefício da terapia com corticosteroides. Além disso, foi observado que o choque séptico na insuficiência respiratória hipoxêmica, em

infectados pelo SARS-CoV-2, condição em que os corticosteroides são amplamente utilizados, parecia ser resultado adverso da ventilação invasiva, que provoca elevação da pressão intratorácica, comprometendo o enchimento cardíaco. Logo, Russell et al (2020) concluiu que não há motivo para o uso generalizado de corticosteroides em infectados por SARS-CoV-2 e que os efeitos negativos do medicamento devem ser levados em consideração (RUSSELL *et al*, 2020).

No entanto, o estudo de Shang et al (2020) discorda diretamente da conclusão de Russell et al (2020), afirmando que suas perspectivas, como médicos chineses no cuidado de infectados pelos SARS-CoV-2. Dessa forma, Shang et al (2020) afirma que para o tratamento com corticosteroides alguns princípios devem ser seguidos, como: a relação entre benefícios e malefícios do uso do fármaco, o uso prudente em pacientes críticos que apresentam pneumonia provocado por SARS-CoV-2, cautela em caso de pacientes que já faziam uso anterior de corticosteroides ou que apresentem hipoxemia por outras doenças e, por fim, medicação com dose baixa a moderada com duração curta de metilprednisolona ou outro medicamento equivalente (SHANG *et al*, 2020).

Saghazadeh e Rezaei (2020), igualmente, analisaram o uso corticosteroides no tratamento de SARS-CoV-2. O autor relata os resultados do estudo de Wang et al (2020), que contou com 46 pacientes em estado grave por infecção do SARS-CoV-2. Desse grupo, 26 receberam de 1 a 2 mg de metilprednisolona por kg, uma vez ao dia, no período de 5 a 7 dias, enquanto os restantes, 20 pacientes, foram submetidos a terapia padrão sem o uso de corticosteroides. Embora o grupo que tenha recebido metilprednisolona tenha apresentado taxa de recuperação mais rápida (febre e saturação) em comparação ao grupo submetido à terapia tradicional, o primeiro grupo tratado com corticosteroides teve dois óbitos, enquanto o segundo apresentou um óbito (SAGHAZADEH; RAZAEI, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com corticosteroides, portanto, ainda não apresenta consenso na literatura analisada. Embora alguns autores apoiem o uso de metilprednisolona, os efeitos adversos decorrentes da medicação devem ser levados em consideração no tratamento de infectados por SARS-CoV-2. Além disso, os estudos relacionados ao vírus ainda são muito recentes e seus mecanismos patogênicos ainda não são de total conhecimento da comunidade científica. No entanto, mais estudos devem ser feitos a fim de se obter respostas conclusivas sobre o uso da terapia corticoesteroide em pacientes infectados por SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

ANTI, Sônia Maria Alvarenga; et al. Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticóides. In: Einstein, v.6, n.1, p.159-165, 2008. Disponível em: <<https://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/923-Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS159-165.pdf>>. Acesso em: 28 de ago. 2020.

FREITAS, Thais Helena Proença de; SOUZA, Daniella Abbruzzini Ferreira de. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I: Principais efeitos adversos. In: Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v.82, n.1, p.63-70, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000100009&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 29 de ago. de 2020.

PEREIRA, Ana Líbia Cardozo; et al. Uso sistêmico de corticosteroide: revisão da literatura. In: Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana, v.35, n.1, p.35-50, 2007. Disponível em: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2007/mc071i.pdf>>. Acesso em: 22 de ago. 2020.

RANG, H.P; RITTER, J.M; FLOWER, R. J; HENDERSON, G; Rang & Dale: Farmacologia. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Acesso em: 22 de ago. 2020.

RUSSELL, Clark D; et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. In: Lancet, v.395, n.10223, p.473-475, fevereiro, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134694/>>. Aceso em: 04 de set. 2020.

SASHAZADEH, Amene; REZAEI, Nima. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. In: International Immunopharmacology, v.84, n.106560, julho, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205724/>>. Acesso em: 07 de set. 2020.

SHANG, Lianhan; et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. In: Lancet, v.395, n.10225, p.683-684, março, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159292/>>. Acesso em: 05 de set. 2020.

WANG, Yin; 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. In: medRxiv, março, 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1.full.pdf>>. Acesso em: 07 de set. 2020.

