



Análise de evidência - Uso da dexametasona em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigenioterapia com redução da mortalidade em 28 dias - Recomendação rápida para a população pediátrica

“Dexametasona in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary Report”
The RECOVERY Collaborative Group. NEJM, 2020.

Daniela Otoni Russo

Residente (R4) do Programa de Infectologia Pediátrica do Hospital Infantil João Paulo II- FHEMIG

Bárbara Araújo Marques

Infectologista pediátrica; Preceptora do Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Infantil João Paulo II-FHEMIG, integrante do Grupo de Práticas de Saúde Baseadas em Evidências do HIJPII-FHEMIG

Talitha Michel Sanchez Candiani

Infectologista pediátrica; Preceptora do Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Infantil João Paulo II-FHEMIG, integrante do Grupo de Práticas de Saúde Baseadas em Evidências do HIJPII-FHEMIG

Fernanda de Souza Vanni Rocha

Infectologista pediátrica; Plantonista do Hospital Infantil João Paulo II-FHEMIG

CONTEXTO

Diversas terapias medicamentosas contra a COVID-19 vêm sendo avaliadas no decorrer da pandemia, porém nenhuma delas havia apresentado eficácia cientificamente comprovada. Pela primeira vez, um estudo demonstrou redução de mortalidade com uso da dexametasona, uma droga amplamente disponível e conhecida. Apresentamos abaixo uma sinopse com os achados preliminares deste estudo, publicado na revista *New England Journal of Medicine (NEJM)* em 17 de julho de 2020 pelo “The Recovery Collaborative Group”.

QUESTÃO

O uso de dexametasona para tratamento de pacientes internados com infecção suspeita ou confirmada pelo SARS-CoV-2 pode reduzir mortalidade?

MÉTODOS

Desenho: ensaio clínico randomizado, aberto e multicêntrico.

Local: 176 hospitais no Reino Unido. Estudo patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde daquele país e pela Universidade de Oxford.

População: pacientes hospitalizados com infecção clinicamente suspeita ou laboratorialmente confirmada por SARS-CoV-2, sem limite de idade. Foram incluídos 6425 pacientes.

Grupo intervenção: 2104 pacientes receberam dexametasona 6mg/dia via oral ou endovenosa por até 10 dias, ou até a alta hospitalar.

Grupo controle: 4321 pacientes receberam tratamento usual.

Desfechos: O desfecho primário foi a mortalidade em 28 dias após a randomização. Os desfechos secundários foram o tempo até a alta hospitalar e a necessidade de progressão do suporte ventilatório para ventilação mecânica naqueles pacientes que não estavam em uso dela no momento da randomização.

Análise do risco de viés: O estudo teve baixo risco de viés global. A alocação foi randomizada e oculta e não houve diferenças significativas entre os grupos de intervenção na linha de base. O estudo foi aberto, ou seja, não houve cegamento de pacientes e profissionais de saúde, mas isso não acarretou em desvios da intervenção pretendida e provavelmente não alterou os resultados, visto que os desfechos eram clínicos e objetivos. Foi realizada análise por intenção de tratar e não houve desvios no processo de medidas de dados, com perdas mínimas de seguimento.

RESULTADOS

Houve redução de mortalidade nos pacientes que receberam dexametasona e estavam em uso de oxigenioterapia. O impacto foi maior naqueles pacientes em uso de ventilação mecânica, com 12,1% (IC95% 5,8 a 18,1%) de redução absoluta do risco (RAR) e número necessário para tratar (NNT) de 8 (IC 95% 6 a 17), o que significa que a cada oito pacientes que receberem o tratamento, um óbito foi evitado. Ainda no grupo intervenção, os pacientes em oxigenioterapia tiveram resultados mais modestos e imprecisos, mas ainda assim, demonstraram um efeito benéfico da dexametasona: RAR 2,89% (IC95% -0,02 a 5,71%) e NNT 35 (IC95% 18 a 5375). Esse grupo era bastante heterogêneo, não tendo sido discriminados o tipo e a proporção de oxigenioterapia ofertada (cateter nasal, cânula de alto fluxo, ventilação não invasiva). Já os resultados de mortalidade em 28 dias nos pacientes em ar ambiente não demonstraram benefício com o uso da corticoterapia, mas demonstraram potencial risco de dano, com aumento absoluto do risco de óbito de 3,74% (IC95% -7,84 a 0,09%) e número necessário para causar dano (NNH) de 27 (IC95% -13 a 1145), ou seja, a cada 27 pacientes tratados, um poderia ir a óbito.

Resultados semelhantes foram encontrados em análise *post hoc*, ou seja, não planejada no início do estudo, restrita aos pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (89% dos casos).

Desfechos (Seguimento: 28 dias)	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com tratamento habitual	Diferença de risco com dexametasona*
Mortalidade geral	6425 (1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	RR 0.83 (0.75 a 0.83)	Moderado 257 por 1.000	44 menos por 1.000 (64 menos a 44 menos)
Mortalidade em pacientes em VM	1007 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	RR 0.64 (0.51 a 0.81)	Moderado 414 por 1.000	149 menos por 1.000 (203 menos a 79 menos)
Mortalidade em pacientes em oxigenioterapia	3883 (1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,c}	RR 0.82 (0.72 a 0.94)	Moderado 262 por 1.000	47 menos por 1.000 (73 menos a 16 menos)
Mortalidade em pacientes sem uso de O ₂	1535 (1 RCT)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,c}	RR 1.19 (0.91 a 1.55)	Baixo 140 por 1.000	27 mais por 1.000 (13 menos a 77 mais)

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo controle e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

GRADE Working Group - Qualidade da evidência:

Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa qualidade: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Muito baixa qualidade: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito

Explicações: a. População predominantemente adulta/ b. IC atinge praticamente a linha do efeito nulo (IC 0,81- 0,97) c. IC de confiança passa pela linha do efeito nulo.

CONCLUSÕES

O desfecho primário analisado, mortalidade, é crítico para a tomada de decisão. Há evidência indireta grave, pois a população incluída no estudo era predominantemente adulta (média de idade de 66 ± 16 anos) e com comorbidades em 56% dos casos. Não houve informações sobre a faixa etária pediátrica e potenciais efeitos adversos dos glicocorticoides não foram reportados. Portanto, a segurança e eficácia não foram devidamente relatadas em crianças. Esse foi um artigo com dados preliminares e há incertezas a serem esclarecidas, como resultados dos desfechos secundários e análises de subgrupos.

Propõem-se a seguir recomendações para pacientes pediátricos internados com suspeita ou confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2, levando-se em consideração:

- ✓ O grande impacto da dexametasona na mortalidade, um desfecho crítico para a tomada de decisão;
- ✓ A ampla disponibilidade do medicamento, seu baixo custo e o curso curto de tratamento com doses habituais;
- ✓ As limitações do estudo principalmente em relação à eficácia e segurança em crianças.

Resumo das recomendações

Uso de dexametasona para pacientes pediátricos hospitalizados com COVID-19 suspeita ou confirmada.

Recomendação Fraca
Considerar USAR dexametasona para todos os pacientes em uso de Ventilação Mecânica (Qualidade Moderada por evidência indireta)

Recomendação Fraca
Considere USAR dexametasona para pacientes em uso de oxigenioterapia (Qualidade Baixa por imprecisão e evidência indireta). Sugere-se decisão compartilhada com a família.

Recomendação Fraca Contrária
Considere NÃO USAR dexametasona para pacientes sem necessidade de oxigenioterapia (Qualidade Baixa por imprecisão e evidência indireta), por potencial risco de dano.

Dosagens pediátricas para corticosteroides, de acordo com o suplemento do artigo	
Hidrocortisona (IV) (é opção para recém-nascidos prematuros com idade gestacional corrigida <40 semanas)	0,5 mg/kg de 12/12 horas por 7 dias, seguido de 0,5 mg/kg uma vez ao dia por 3 dias
Prednisolona (Oral / SNG)	1 mg/kg uma vez ao dia (máx: 40 mg)
Metilprednisolona (IV)	0,8 mg/kg uma vez ao dia (máx: 32 mg)
Dexametasona (Oral / SNG / IV)	0,15 mg/kg uma vez ao dia (máx: 6 mg)

REFERÊNCIAS:

1) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. NEJM, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2021436

[Disponível em](#)

2) Protocol for: The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436. [Disponível em](#)

3) <https://files.magicapp.org/>

4) GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). [Disponível em](#)

5) <https://www.pedro.org.au/portuguese/downloads/confidence-interval-calculator/>