

CORTICOIDES PARA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 (Covid-19).

Revisão sistemática rápida

Esta revisão sistemática foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV), o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC)

- Verônica Colpani –Pesquisadora, NATS-HMV
- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Miriam A Zago Marcolino – Pesquisadora
- Cássia Garcia Moraes Pagano – Pesquisadora, HMV
- Débora Dalmas Gräf – Analista de dados epidemiológicos, HMV
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Maicon Falavigna – Consultor técnico, NATS-HMV

Citar como: Colpani V, Stein C, Marcolino MAS, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HA, Riera R, Falavigna M. Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa para fortalecimento do SUS, por meio do PROADI-SUS.

São Paulo, 29 de junho de 2020.

RESUMO

Contexto: A Covid-19 é uma pandemia de risco muito alto a nível global. Até o momento não existem terapias específicas para a doença, embora diferentes alternativas, incluindo o uso de corticoides, estejam em investigação. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos dos corticoides no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19). **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), com busca realizada em 2 de junho de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foram identificados: 16 coortes, um estudo *quasi-experimental* e 25 protocolos de pesquisa em andamento. O risco de viés dos estudos disponíveis foi considerado crítico. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas e, dado os possíveis danos da sua utilização, o uso de rotina de corticoides deve ser evitado, a menos que seja indicado por outro motivo. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão*

* dados do estudo Recovery estão sendo incorporados na próxima versão.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; corticoides, glicocorticoide

CONTEXTO

Um conjunto recente de casos de pneumonia foi relatado em Wuhan, China, em dezembro de 2019. A análise de sequenciamento de amostras do trato respiratório indicou um novo coronavírus, nomeado SARS-CoV-2, e a doença que causou foi denominada doença de coronavírus 2019 (Covid-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹.

Segundo a OMS, não existem evidências que embasem o uso de um tratamento medicamentoso específico para o manejo da doença ¹. Assim, uma variedade de terapias medicamentosas aprovadas para outras condições de saúde sendo utilizadas, consideradas ou propostas para o tratamento da Covid-19. Corticoides são utilizados no tratamento de pacientes com pneumonia por possuírem poder inibitório dos fatores inflamatórios. Contudo, experiências prévias em outros

coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV, sugerem que o medicamento não tem efeito sobre a redução de mortalidade e que retarda o *clearance* viral²⁻⁴. Considerando a necessidade de identificar um tratamento eficaz e seguro para Covid-19 e as crescentes discussões sobre o emprego de corticoides para o tratamento da doença, faz-se necessário avaliar as evidências disponíveis desta terapêutica.

Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes para utilização deste fármaco.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos corticoides no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19).

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

- P (população): participantes com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19)
- I (intervenção): corticoides, qualquer tipo, dose ou esquema de administração
- C (comparador): placebo, melhor tratamento de suporte ou qualquer tipo de comparador ativo
- O (*outcomes* ou desfechos): desfechos de eficácia e segurança (detalhados adiante)
- S (*studies*, estudos): ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e de caso controle.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão sistemática rápida^{5,6} desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) em colaboração com a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19), independente da gravidade.

(b) Tipos de intervenção

Qualquer fármaco da classe dos corticoides, em monoterapia ou em associação com outras intervenções, independentemente da posologia utilizada.

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem, conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes:

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19);
- Eventos adversos graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (Covid-19);
- Melhora clínica.

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).
- *World Health Organization (WHO) COVID-19 Global literature on coronavirus disease*
(<https://search.bvsalud.org/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>)

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos *:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **ANEXO** . Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 02 de junho de 2020. Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas por consenso com um segundo pesquisador.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de

seleção foi realizado por meio do gerenciador de referências bibliográficas EndNote (<https://endnote.com>).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como abaixo apresentado:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane ⁷;
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I ⁸;
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I⁸.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p, quando disponíveis).

Meta-análises

Adicionalmente, para o desfecho mortalidade, medidas de associação ajustadas (*hazard ratio* [HR], RR ou odds ratio [OR]) foram metanalisadas, utilizando a transformação log normal pelo método inverso da variância, seguindo o modelo de efeitos randômicos. Estudos que apresentaram apenas medida de OR ajustado, os valores foram convertidos em RR seguindo a equação proposta por Zhang e Yu (1998)⁹, que permite estimar RR a partir do OR e risco observado nos controles. Em análise primária, HR e RR foram considerados intercambiáveis. Sabendo que esta equação tende a superestimar o risco¹⁰, foi conduzida análise de sensibilidade com a remoção de estudos convertidos. Resultados para estas análises foram apresentados como HR com IC95%. As análises foram conduzidas utilizando o método Mantel-Haenszel e

seguiram o modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo teste de inconsistência (I^2), sendo que valores acima de 25% e 50% foram considerados indicativos de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Os resultados foram apresentados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%), para uso de corticoides em comparação com não-uso. Todas as análises foram conduzidas no software estatístico R (versão 3.6.1), utilizando o pacote estatístico 'meta'¹¹.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida, foi utilizada a abordagem GRADE¹² e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados das buscas

As estratégias de busca recuperaram 1.057 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 160 referências duplicadas (referências idênticas) e 792 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A lista de motivos para exclusão dos estudos após leitura de texto completo se encontra no ANEXO 3.

A leitura do texto completo de 105 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 18 publicações de 17 estudos, na segunda etapa de seleção. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.

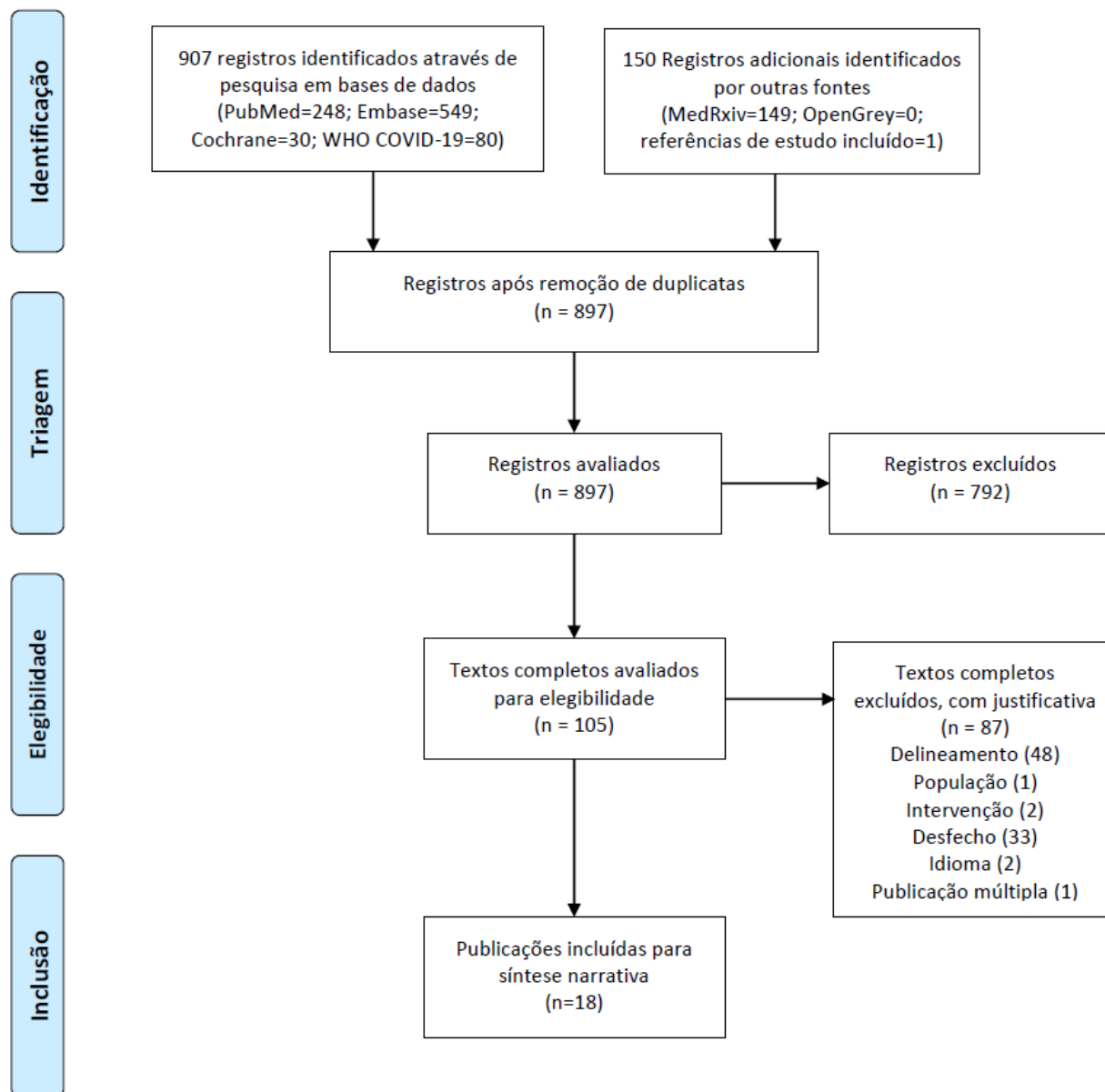


Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de estudos

Após o processo de seleção, os seguintes estudos foram incluídos:

- Dezesesseis estudos de coorte (um descrito em duas publicações)¹³⁻²⁹
- Um estudo *quasi*-experimental³⁰

- Vinte e cinco protocolos de pesquisa (ANEXO 4)

Entre os estudos de coorte, quatro foram publicados no formato *preprint*^{14,16,18,23}. Adicionalmente, foram incluídas duas publicações relatando os resultados de uma mesma coorte^{19,24}. Um protocolo está finalizado, porém não possui resultados disponíveis (NCT04244591).

Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos 17 estudos com resultados disponíveis. Os detalhes dos protocolos clínicos em andamento estão apresentados no **Anexo 3**.

Nenhum ECR foi encontrado avaliando a efetividade do uso de corticoides em pacientes com Covid-19. Foram incluídos 16 estudos de coorte avaliando pacientes hospitalizados e com diagnóstico da Covid-19 na China, EUA, Espanha ou multinacionais.

Mortalidade

Quinze estudos avaliaram a mortalidade entre os pacientes que utilizaram corticoides. O estudo *quasi-experimental*, que avaliou pacientes atendidos antes ou depois da implementação de protocolos de uso precoce de corticoides mostrou associação entre uso de corticoides e menor mortalidade (OR de 0,45, IC95% 0,22 a 0,91)³⁰. Crotty e col., que divulgaram em formato *preprint* uma análise retrospectiva com 289 pacientes, aponta redução da mortalidade em pacientes que receberam corticoides (HR ajustado 0,33, IC95% 0,14 a 0,78)¹⁴. Além deste, o estudo de Wu e col. mostrou redução da mortalidade entre os pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que utilizaram metilprednisolona (HR=0,38, IC95%: (0,20 – 0,72) ²⁶. Cruz e colaboradores verificaram menor chance de óbito com uso de corticoides em análise bruta (OR 0,51, IC95% 0,27 a 0,96), multivariada (OR 0,34, IC95% 0,12 a 0,99) e ajustada por escore de propensão OR 0,19, IC95% 0,05 a 0,74), estimando uma redução relativa do risco de 0,42 (IC95% 0,048 a 0,65) e NNT de 10 pacientes. Especificamente em pacientes com SDRA moderada a grave, também verificaram associação significativa entre uso de corticoides e menor mortalidade (OR 0,23, IC95% 0,08 a 0,71). Os autores também compararam pacientes que

iniciaram tratamento com 1mg/kg/dia de metilprednisolona com pacientes que receberam pulsoterapia, e não verificaram diferença significativa quanto à mortalidade (OR 0,88, IC95% 0,045 a 1,72, RRR 0,10, IC95% -0,59 a 0,50)¹⁶.

Um estudo avaliando 46 pacientes mostrou não haver diferença de número de óbitos entre os grupos que fizeram uso de corticoide (2 óbitos no grupo em uso de corticoide versus 1 óbito no grupo que não fez uso, $p=0,714$)²⁵.

Seis estudos relataram uma associação entre o uso de corticoide e aumento da mortalidade^{13,19,22,23,27,31}. Os resultados sugerem que altas doses de corticoides estão relacionadas a maior risco de mortalidade. A administração de altas doses de corticoides (≥ 1 mg/kg/dia prednisona) foi fator de risco para mortalidade em estudo com 341 pacientes utilizando o medicamento durante a internação (HR 3,5; IC95% 1,8-6,9)¹⁹ e em análise em 15 dias de internação²⁴. Estudo com 244 pacientes corrobora estes achados, relatando que o aumento de 10 mg de hidrocortisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado: 1,04, IC 95%: 1,01-1,07)²⁰.

Wu e col.²⁷, em estudo de coorte retrospectivo incluindo 1763 pacientes (1514 casos graves e 249 casos críticos), verificou aumento da mortalidade com uso de corticoides em pacientes críticos, em análise multivariada (HR 1,77, IC95% 1,08 a 2,89) e em modelo de Cox com exposição tempo-dependente (HR 2,83, IC95% 1,72 a 4,64), mas a diferença não foi significativa em análise ajustada com ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW - HR 1,43, IC95% 0,82 a 2,49) e em modelo tempo-dependente com ajuste por escore de propensão (HR 1,55, IC95% 0,83 a 2,87). Em casos críticos, o uso de corticoides manteve-se associado com aumento da mortalidade em todas as análises conduzidas. (Modelo de Cox multivariável: HR 2,07, IC95% 1,08 a 3,98; modelo de Cox com exposição tempo-dependente: HR 3,02, IC95% 1,59 a 5,73; modelo de Cox tempo-dependente com IPTW: HR 3,34, IC95% 1,84 a 6,05; modelo de Cox tempo-dependente com ajuste por escore de propensão: HR 2,90, IC95% 1,17 a 7,16).

Metanálise para mortalidade, incluindo apenas medidas de associação ajustadas para potenciais confundidores não apresentou diferenças significativas entre uso vs. não-uso de corticoides em pacientes hospitalizados com Covid-19 (HR 1,15, IC95% 0,57 a 2,31, I^2 82%, **Figura 2a**). Análise excluindo medida de efeito estimada para pacientes recebendo apenas altas doses de metilprednisolona, também não aponta diferença significativa entre uso e não uso de corticoides (HR 0,91, IC95% 0,44 a 1,92, I^2 80%, **Figura 2b**). Análise de sensibilidade, retirando estudo com

medida de efeito original estimada em OR, também não demonstra diferença significativa entre os grupos, mantendo alta heterogeneidade (HR 1,46, IC95% 0,76 a 2,80, I^2 79%, **Figura 2c**).

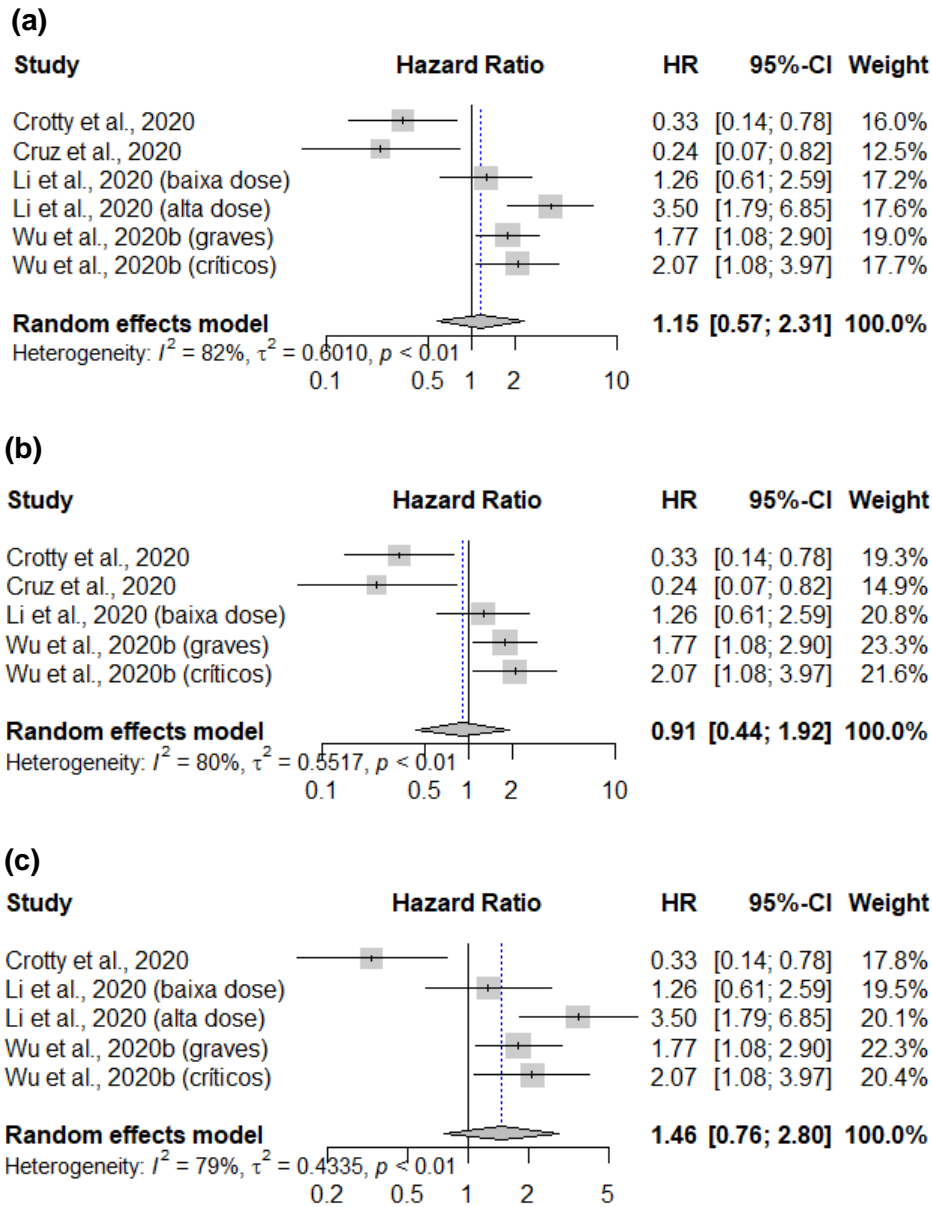


Figura 3. Forest plot para mortalidade por todas as causas para comparação entre uso e não-uso de corticoides, dados ajustados. (a) Análise incluindo HR ou OR convertido em RR; (b) Análise excluindo medida de efeito exclusiva para alta dose de metilprednisolona ($\geq 1\text{mg/kg/dia}$); (c) análise de sensibilidade excluindo OR convertido.

Tempo de hospitalização

Em relação ao desfecho hospitalização, também há incerteza quanto aos resultados. Estudo que investigou protocolo de uso precoce de corticoides aponta que pacientes atendidos após implementação do protocolo permaneceram menos dias hospitalizados (5 dias [IIQ 3 a 7] vs. 8 dias [IIQ 5 a 14], $p < 0,001$)³⁰. Em outro estudo, avaliando 46 pacientes, o tempo de internação na UTI (8 dias [IIQ 6–9] vs. 15 dias [IIQ 9–19] e hospitalização foi menor no grupo que recebeu metilprednisolona (14 dias [IIQ 11–16] vs. 22 dias [IIQ 18–26]; $P < 0.001$)²⁵. Por outro lado, três outros estudos reportam que o grupo que recebeu corticoides teve tempo significativamente maior de internação^{15,22,27}, embora na coorte de pacientes críticos do estudo de Wu, o uso de corticoides não esteve associado com maior tempo de internação²⁷.

Negativação da carga viral

Na coorte descrita por Yu e col., a taxa de negativação ocorreu em uma mediana de 14 dias (IIQ 11-17) no grupo sem corticoide versus 15 dias (IIQ 14-16) no grupo em uso de corticoide em estudo avaliando 31 pacientes com diagnóstico de Covid-19 (11 pacientes em uso de metilprednisolona). O uso de corticoide não foi relacionado a tempo prolongado de negativação viral, apesar de os pacientes com negativação precoce apresentarem menor proporção de uso de corticoide do que os com negativação tardia (40,5% vs. 64,5%, $p = 0,025$; OR 1,3; IC95% 0,52-3,65)²⁸. Resultado similar foi observado por Gong e col., com tempo até negativação viral de $29,11 \pm 6,61$ dias em pacientes que receberam metilprednisolona vs. $24,44 \pm 5,21$ nos que não receberam ($p = 0,03$)¹⁷. No entanto, essa diferença pode ser influenciada pela gravidade da doença, pois os pacientes que receberam corticoide geralmente eram mais graves do que aqueles que não eram.

Importante destacar que houve variabilidade no tipo e nas doses de corticoides utilizados, sendo mais utilizada a metilprednisolona, com doses variando de 40 a 120 mg/dia.

Estudos incluídos apresentaram qualidade metodológica limitada, sendo que as reduções ocorreram no critério de representatividade da amostra, comparabilidade da amostra e viés de informação (**Quadro 2**).

Quadro 1. Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos com resultados disponíveis

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
Brenner et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes com doença inflamatória intestinal (IBD) e diagnóstico confirmado de Covid-19 de 33 países N=525	Coorte poderia ter recebido algum tratamento ou nenhum em investigação para Covid-19 (remdesivir, cloroquina, hidroxicloroquina, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe ou corticoesteroides).	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana (<i>range</i>): 41 (5 a ≥90), com média (DP) de 42,9 (18,2) anos, sendo 52,6% homens. • 146/525 pacientes receberam algum tratamento em investigação para COVID-19. • 12/525 (2,3%) iniciaram corticoides especificamente para tratamento da COVID-19. • 37 pacientes estavam em uso de corticoides (para IBD ou para COVID-19) • Desfechos em pacientes em uso de corticoides orais/parenterais e budesonida, especificamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ UTI/VM/Morte: 9/37 (24%) e 3/18 (17%) ○ Hospitalização: 26/37 (70%) e 9/18 (50%) ○ UTI: 6/37 (16%) e 3/18 (17%) ○ VM: 5/37 (14%) e 3/18 (17%) ○ Morte: 4/37 (11%) e 1/18 (6%) • Corticoides vs. não corticoides: <ul style="list-style-type: none"> ○ Morte/VM/UTI (n=517): OR ajustado 6,87 (IC95% 2,30 – 20,51), p<0,001; ○ Hospitalização/Morte (n=517): OR ajustado 6,46 (2,74 – 15,23), p<0,001; ○ Morte (n=513): OR ajustado 11,62 (2,09 – 64,74), p = 0,005. 	National Institutes of Health (CTSA grant number UL1TR002489 and RCU grant number K23KD111995-01A1)

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
Crotty et al., 2020 [Preprint]	Coorte retrospectivo multicêntrico	Pacientes com Covid-19 confirmada por PCR, com necessidade de hospitalização por >24h, entre 01/03/2020 e 30/04/2020 em 4 hospitais de Dallas, Texas. N=289	Pacientes poderiam receber múltiplos tratamentos, incluindo corticoides, remdesivir, tocilizumabe, hidroxicloroquina, antibióticos. Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Idade média de 58±14,4 anos. • 48/289 (16,6%) apresentaram coinfeção por outros microrganismos (25 [8,7%] por bactérias respiratórias). • 241/289 (83,4%) não apresentaram coinfeção. • 70/289 (24,2%) pacientes receberam corticoides <ul style="list-style-type: none"> ○ 12/48 (48%) em pacientes com coinfeção e 58/241 (22%) em pacientes sem coinfeção, p=0,004. • Corticoides vs. não corticoides <ul style="list-style-type: none"> ○ Infecção subsequente durante internação: 11/70 (15,7%) vs. 5/219 (2,3%), p<0,001; ○ Mortalidade hospitalar menor em pacientes que receberam corticoides em comparação com os que não receberam (HR ajustado 0,333 (IC95% 0,142 a 0,783), p =0,012 	NI
Cruz et al., 2020 [Preprint]	Coorte retrospectivo	Pacientes com Covid-19 atendidos em hospital de Madrid entre 04/03/20 e 07/04/20. N=463	Tratamento com corticoides (1mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente ou pulsos [<250mg/d, 250mg/d ou 500mg/d]) em comparação com tratamento sem corticoides. Tratamento poderia incluir outras terapias, incluindo hidroxicloroquina,	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo corticoides: n=396, idade média de 65,4±12,9 anos, 69,7% homens. <ul style="list-style-type: none"> ○ Mediana (IIQ) de tempo do início dos sintomas até tratamento com corticoides de 10 (8-13) dias. ○ 310/396 (78,3%) tratados inicialmente com 1mg/kg/dia com metilprednisolona ou equivalente (22,5% destes receberam pulsos posteriormente) ○ 86/396 (21,7% receberam pulsos desde o princípio) 	Declara ausência de financiamento

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
			<p>lopinavir/ritonavir, azitromicina, interferona, tocilizumabe ou anakinra. Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana (IIQ) de 3 (2-4) pulsos, seguido por redução em 25% dos casos. ▪ Pulsos de <250mg/d (20,1%), 250mg/d (62,5%) e 500mg/d (17,1%) • Grupo sem corticoides: n=67, idade média de 68,1±15,7, 61,2% homens. • Proporção maior de pacientes admitidos em UTI no dia 0 no grupo com corticoides (30/396 [7,6%] vs. 0/67, p=0,013) • Corticoides vs. não corticoides <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalidade hospitalar: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 13,9% vs. 23,9%, OR 0,51, IC95% 0,27 a 0,96, p=0,044 • Em análise multivariável: OR 0,34, IC95% 0,12 a 0,99, p = 0,048 • Em análise ajustada por escore de propensão: OR 0,19, IC95% 0,05 a 0,74, p=0,016 ▪ RRR 0,42 (IC95% 0,048 a 0,65) ▪ NNT 10 pacientes ▪ Em pacientes com SDRA moderada a grave: 26,2% vs. 60%, OR 0,23, IC95% 0,08 a 0,71, p = 0,014 • Tratamento inicial com metilprednisona 1mg/kg/dia vs. pulso <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalidade hospitalar: 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13,5% vs. 15,1%, OR 0,88, IC95% 0,0449 a 1,726, p = 0,710 ▪ RRR 0,10, IC95% -0,59 a 0,50 	
Fadel et al., 2020	Estudo quasi-experimental multicêntrico	<p>Pacientes com Covid-19 confirmada por PCR, com idade \geq 18 anos, com evidência de infiltrado pulmonar bilateral com necessidade de O₂, hospitalizados entre 12/03/2020 a 27/03/2020 em Michigan. Pacientes foram excluídos se fossem transferidos de outro hospital, morressem em 24 horas ou admitidos por < 24h.</p> <p>N=213</p>	<p>Protocolo de corticoide precoce em comparação com tratamento padrão.</p> <p><u>Tratamento padrão (12-19/03):</u> Cuidado de suporte, com ou sem combinação de lopinavir-ritonavir e ribavirina ou hidroxicloroquina. Pacientes em VM poderiam receber remdesivir. Em 17/03/2020 a combinação de lopinavir-ritonavir com ribavirina foi removida do protocolo. Corticoesteroides poderiam ser utilizados.</p> <p><u>Corticoide precoce (20-27/03):</u> Pacientes com COVID moderada foram tratados com hidroxicloroquina 400mg 2x/dia (2 doses do primeiro dia e 200mg 2x/dia nos dias 2-5). Os que necessitassem \geq4litros de O₂/min ou com</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento padrão: 81 pacientes, idade mediana (IIQ) 64 (51,5 a 73,5), 50,6% homens. • Corticoide precoce: 132 pacientes, idade mediana (IIQ) 61 (51 a 72) anos, 51,5% homens. • Grupo corticoide precoce vs. tratamento padrão: <ul style="list-style-type: none"> ○ DPOC: 9,1% vs. 18,5%, p= 0,045. ○ Uso de corticoides: 90/132 (68,2%) vs. 46 (56,8%), p = 0,094 ○ Corticoide iniciado em 48 horas da apresentação: 55/132 (41,7%) vs. 10/81 (12,4%), p<0,001 ○ Tempo até iniciação de corticoide (mediana [IIQ, range]): 2 dias (1-3, 0-8) vs. 5 dias (3-7, 1-9) ○ Corticoide: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metilprednisona: 86/90 (95,5%) vs. 43/46 (93,5%), p=0,688 <ul style="list-style-type: none"> • Dose mediana (IIQ): 40 (35-50)mg vs. 40 (40-50)mg, p=0,851 • Troca para prednisona: 2/90 (2,3%) vs. 5/46 (11,6%), p=0,041 ▪ Duração de uso de corticoides (mediana [IIQ]): 3 (3-3) vs. 3 (3-3), p=0,812 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
			<p>necessidade de O₂ crescente eram recomendados a receber metilprednisolona 0,5 a 1mg/kg/dia dividido em 2 doses por 3 dias. Pacientes que necessitassem de uti eram recomendados a receber o mesmo regime de hidroxiclороquina + metilprednisolona por 3 a 7 dias. Troca para prednisona (razão 1/1) poderia ser feita.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Desfecho composto primário (Morte/ progressão para VM/ evolução para UTI): 46/132 (34,9%) vs. 44/81 (54,3%) <ul style="list-style-type: none"> ▪ OR 0,45 (IC95% 0,26 a 0,79), p=0,005 ▪ OR ajustado 0,41 (0,22 a 0,77), p= 0,005 ○ Morte: 18/132 (13,6%) vs. 21/81 (26,3%), OR 0,45 (IC95% 0,22 – 0,91), p=0,024 ○ Progressão para VM: 26/120 (21,7%) vs. 26/71 (36,6%), OR 0,47 (IC95% 0,25 – 0,92), p=0,025 ○ Evolução para UTI: 32/117 (27,3%) vs. 31/70 (44,3%), OR 0,47 (IC95% 0,25 a 0,88), p = 0,017 ○ Ventilação mecânica total: 38/132 (28,8%) vs. 36/81 (38,3%), OR 0,51 (IC95% 0,28 a 0,90), p=0,02 ○ Tempo de internação mediana (IIQ): 5 (3-7) vs. 8 (5-14), p<0,001 	
Feng et al., 2020	Coorte retrospectiva multicêntrica	Pacientes com Covid-19, confirmada via PCR, atendidos em três hospitais destinados ao tratamento da Covid-19 em Wuhan, Shanghai e Anhui (China), recrutados de	<p>Tratamento dos pacientes poderia incluir corticoides, antivirais, antibióticos, antifúngicos.</p> <p>Oxigenoterapia, ventilação mecânica e ECMO administradas conforme necessidade.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana (IIQ) de 53 (40-64), 56,9% homens, com 4 (2-7) dias do início da doença até confirmação diagnóstica) e 6 (4-10) dias do início da doença até admissão. • Tempo de internação (mediana [IIQ]) de 16 (12-24) dias. • 127/476 (26,7%) utilizaram corticoides <ul style="list-style-type: none"> ○ Doença moderada: 47/352 (13,4%) ○ Doença grave: 28/54 (51,9%) ○ Doença crítica: 52/70 (74,3%) 	National Natural Science Foundation of China (81630001), Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdzk02202), Shanghai Top-

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
		01/01/20 a 15/02/20 e seguidos até 21/03/20. N=476		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparação entre os grupos: p=0,001 • Corticoides vs. não corticoides <ul style="list-style-type: none"> ○ Tempo de internação (mediana [IIQ]) em pacientes com doença moderada ou severa: 22 (17-32), n=75 vs; 15 (11-22), n=331, p<0,001 ○ Desfecho clínico em pacientes críticos (p=0,013): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alta hospitalar: 13/52 (25%) vs. 10/18 (55,6%) ▪ Morte: 21/52 (40,4%) vs. 8/18 (44,4%) ▪ Permanência no hospital: 13/52 (25%) vs. 0/18 (0%) ○ Progressão (necessidade de VM ou morte): 42/52 (80,8%) vs. 18/18 (100%), p = 0,054 	Priority Clinical Key Disciplines Construction Project (2017ZZ02014), Shanghai Shengkang Hospital Development Center Clinical Science and Technology Innovation Project (SHDC1201810 2), e National Innovative Research Team of High-Level Local Universities in Shanghai
Gong et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes com idade ≤ 50 anos com Covid-19 confirmada por PCR, admitidos de 30/01/20 a 20/02/20. N=34	Metilprednisolona (dose inicial 1-2mg/kg/d) e gradualmente reduzida a cada 3 dias, com tempo de tratamento total de 5 a 10 dias. Todos os pacientes receberam terapia antiviral (arbidol 200mg, 3x/dia, 400mg/100mg de lopinavir/ritonavir 2x/dia) por 7-10 dias.	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo metilprednisolona (n=18), idade média ± DP 38,22 ± 8,95 anos, 61% homens <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacientes receberam intervenção se apresentassem com febre alta persistente (>39°) por 3 dias consecutivos ou progressão da imagem em TC em 2 dias ou hipóxia e dificuldade em respirar. • Grupo não metilprednisolona (n=16), idade média ± DP 33,75 ± 7,80 anos, 69% homens 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> Tempo até negatificação viral maior no grupo metilprednisolona do que no grupo que não recebeu metilprednisolona (29,11 ± 6,61 vs. 24,44 ± 5,21, p = 0,03). 	
Heili-Frades et al., 2020 [Preprint]	Coorte retrospectivo multicêntrico	<p>Pacientes com Covid-19 confirmada por PCR em Madrid, de 31/01/20 a 17/04/20, podendo ser hospitalizados ou não.</p> <p>N=4.712</p>	<p>Pacientes poderiam receber múltiplos tratamentos para COVID, incluindo corticoides (metilprednisolona e dexametasona), hidroxicloroquina, antibióticos, lopinavir, tocilizumabe e interferona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Idade média de 62 ± 19 anos, 49,4% homens. 242/4712 (5,1%) progrediram para UTI 626/4712 (13,3%) foram a óbito 2739/4712 foram hospitalizados <ul style="list-style-type: none"> UTI: 242/2739 (8,8%) Óbito: 548/2739 (20%) 194 receberam dexametasona (4,1% da coorte geral e 7,1% da coorte hospitalizada) <ul style="list-style-type: none"> UTI: 85/194 (43,8%) Óbito: 37/194 (19,1%) 1524 receberam metilprednisolona (32,3% da coorte geral e 55,5% da coorte hospitalizada) <ul style="list-style-type: none"> UTI: 147/1524 (9,6%) Óbito: 343/1524 (22,5%) Regressão logística univariada aponta associação significativa entre uso de metilprednisolona e óbito (coef. β 0,5825; p < 0,0001), e não aponta associação significativa para dexametasona (coef. β 0,0814, p = 0,722). Em análise com algoritmo de inteligência artificial (rede neural) para identificar preditores de sobrevida, o uso de corticoides em combinação com outras drogas tem associação com maior sobrevida em pacientes em estado crítico. 	Sem financiamento específico ao estudo

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
Li X, et al., 2020	Coorte retrospectivo	<p>Pacientes com diagnóstico documentado de pneumonia por Covid-19 em Wuhan, China, de acordo com National Health Commission of China e OMS</p> <p>Pacientes hospitalizados entre 26/01/2020 a 05/02/2020</p> <p>N=548</p>	<p>Principais tratamentos administrados foram corticoide, antivirais, vasopressores, imunoglobulina</p> <p>Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana: 60 anos (IQR 48-69) • 269 casos graves • 64/540 (11,9%) pacientes utilizaram corticoides pré-admissão oral. • Uso de corticoide pré-admissão foi maior em casos graves com maior dose cumulativa e maior duração quando comparado aos não graves (8% vs 15,8%) • 341/548 (62,2%) pacientes utilizaram corticoides sistêmicos durante internação <ul style="list-style-type: none"> ○ Duração média de 4 dias e dose cumulativa média equivalente a 200 mg de prednisona. • A administração de altas doses de corticoides (≥ 1 mg/kg/dia prednisona) foi fator de risco para mortalidade, e baixa dose não demonstrou diferença significativa <ul style="list-style-type: none"> ○ Alta dose: HR ajustado 3,5, IC95% 1,8-6,9 ○ Baixa dose: HR ajustado 1,26, IC95% 0,61-2,58 • Mortalidade geral durante 32 dias médios de acompanhamento <ul style="list-style-type: none"> ○ 1,1% (3/277) não graves ○ 32,5% (87/268) graves 	Science and Technology Program of Hubei Province

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
Lu et al., 2020	Coorte retrospectivo e caso-controle pareado por escore de propensão	<p>Pacientes críticos hospitalizados com diagnóstico da Covid-19 em Wuhan, China</p> <p>N=244</p> <p>Caso-controle N = 62</p>	<p>Corticoide administrado (metilprednisolona, dexametasona ou hidrocortisona)</p> <p>Todos pacientes receberam antivirais (oseltamivir, arbidol, lopinavir/ritonavir, ganciclovir, interferon-α)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana (IIQ) 62 (50-71) anos; 52% homens; o tempo entre o início da doença e a admissão foi de quatro dias (IIQ 2-6) • 151 (62%) receberam tratamento adjuvante com corticoides: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosagem mediana (<i>range</i>) equivalente à hidrocortisona de 200 (100-800) mg/dia; ○ Duração mediana (IIQ) da administração com corticoide foi de 8 (4-12) dias. • As disfunções de múltiplos órgãos foram mais comuns no grupo em uso de esteroides do que no grupo não esteroide ($p < 0,01$ para todas as comparações): <ul style="list-style-type: none"> ○ SARA: 81/151 (54%) vs. 6/93 (7%) ○ Choque séptico: 69/151 (46%) vs. 2/93 (2%) ○ IAM: 64/151 (42%) vs. 3/93 (3%) ○ LRA: 46/151 (31%) vs. 5 (5%) ○ CIV: 39/151 (26%) vs. 2 (2%) ○ Lesão hepática: 28 (19%) vs. 6 (7%) • Uso de corticoides aumento chance para mortalidade geral, em análise multivariável com ajuste para variáveis maiores associadas à mortalidade (OR 1,05; IC 95% 0,15 a 7,46). • Análise de subgrupos em pacientes que apresentaram dispneia (147, 60%) e pacientes com SARA (87, 36%) não 	<p>National Key R&D Program of China, the National Natural Science Foundation of China, the “Double First-Class” University Project, the China Postdoctoral Science Foundation, the Science Foundation of Jiangsu Commission of Health, and the Emergency Project for the Prevention and Control of the Novel Coronavirus Outbreak in Suzhou</p>

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<p>apresentou associação do uso de corticoides com mortalidade em 28 dias ($p > 0,3$ em ambos).</p> <p><u>Caso-controle:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 62 pacientes foram pareados por escore de propensão em 31 pares (corticoide vs. não-corticoide) • A taxa de mortalidade em 28 dias foi de 39% em casos e 16% nos controles ($p = 0,09$), não havendo associação entre mortalidade em 28 dias e uso adjuvante de corticoides (<i>log-rank</i> $p=0,17$). • O aumento da dose de corticoides foi associado ao risco de mortalidade ($p=0,003$) após ajuste para a duração da administração. <ul style="list-style-type: none"> ○ Cada aumento de 10 mg de hidrocortisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado 1,04, IC 95% 1,01-1,07). 	
Mo et al., 2020	Coorte retrospectivo	<p>Pacientes com Covid-19 confirmada por PCR em um hospital de Wuhan de 01/01/20 a 05/02/20.</p> <p>N=155</p>	<p>Tratamento poderia conter corticoide, antiviral (arbidol, lopinavir e ritonavir, interferon inalável), tratamento imunológico (timalfasin e imunoglobulina).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana (IIQ) de 54 (42-66), 55,5% homens • Pacientes foram classificados entre evolução geral (remissão radiológica e clínica em ≤ 10 dias) ou refratários (remissão em > 10 dias). • 79/155 (51%) receberam corticoide <ul style="list-style-type: none"> ○ 18,7% receberam corticoide + antiviral ○ 8,4% receberam corticoide + tratamento imunológico ○ 5,8% corticoide + antiviral + tratamento imunológico 	<p>Program of Excellent Doctoral (Postdoctoral) of Zhongnan Hospital of Wuhan University (Grant No. ZNYB2019003)</p>

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento com corticoide mais frequente em pacientes refratários em comparação com pacientes em geral 55/85 (64,7%) vs. 24/70 (34,3%), $p < 0,001$ • Análise multivariável aponta associação significativa entre uso de corticoide e pneumonia refratária por COVID-19 (OR 2,232, IC95% 1,030 a 4,838). 	
Shang et al., 2020	Coorte retrospectivo	<p>Pacientes hospitalizados por pneumonia por SARS-Cov-2, de acordo com National Health Commission of China.</p> <p>Pacientes hospitalizados entre 27/12/2019 a 27/02/2020</p> <p>N=416</p>	<p>Glicocorticoide foi administrado nos pacientes; injeções e comprimidos orais de metilprednisolona, acetato de prednisona e dexametasona foram usados.</p> <p>Demais tratamentos administrados foram antibióticos, antivirais, imunoglobulina e ECMO Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana (IIQ): 49 (36 - 61) anos • Os pacientes foram divididos em três grupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sobreviventes comuns (SCo - doença leve a moderada, n=226) ○ Sobreviventes críticos (SCr - doença grave e crítica, n=139) ○ Óbitos (O, n=51) • Uso de corticoide: <ul style="list-style-type: none"> ○ SCo, 76/226 (34%) ○ SCr, 77/139 (55%) ○ O, 43/51 (84%) • Dosagem de uso de corticoides (mg/dia, mediana [IIQ]): <ul style="list-style-type: none"> ○ SCo: 40,0 (34,2 a 40,0); ○ SCr: 38,7 (29,7 a 46,2); ○ Óbitos: 65,0 (40,0 a 80,0); <ul style="list-style-type: none"> ▪ $p < 0,05$ para SCo vs. O e SCr vs. O. • Dias de hospitalização (mediana [IIQ]; corticoides vs. não corticoides): 	National Natural Science Foundation of China

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> ○ SCo: 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), $p < 0,05$ ○ SCr: 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), $p < 0,05$ ○ Óbitos: 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), $p > 0,05$ <ul style="list-style-type: none"> • Período de tratamento (dias) (mediana [IIQ]): <ul style="list-style-type: none"> ○ SCo: 6,0 (4,0 a 9,0); ○ SCr: 8,0 (5,5 a 11,0); ○ Óbitos: 7,0 (4,0 a 9,5); <ul style="list-style-type: none"> ▪ $p < 0,05$ para SCo vs SCr. • Número de linfócitos (mediana [IIQ]; corticoides vs. não-corticoides): <ul style="list-style-type: none"> ○ SCo: $0,9 \times 10^9/L$ (0,7-1,7) vs $1,3 \times 10^9/L$ (0,9-1,7), $p = 0,001$; ○ SCr: $0,9 \times 10^9/L$ (0,6-1,2) vs $1,0 \times 10^9/L$ (0,8-1,3), $p = 0,019$. • Pacientes que evoluíram a óbito que utilizaram corticoides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. 	
Wang et al., 2020a (Preprint)	Coorte retrospectivo	Pacientes hospitalizados com diagnóstico da Covid-19, China N=115	Corticoide administrado (pulsoterapia metilprednisolona intravenosa 0,5-1,0 g/ dia durante 2-3 dias; ou metilprednisolona intravenosa a 1-3 mg / kg	<ul style="list-style-type: none"> • Média idade: 59 anos. • 55/115 considerados pacientes críticos. • 73/115 (63,5%) receberam tratamento adjuvante com corticoides, 31 (51,7%) 	Declara ausência de financiamento.

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
			<p>por dia durante 3-10 dias.)</p> <p>Demais tratamentos administrados foram antibióticos, antivirais, imunoglobulina, medicina tradicional chinesa.</p>	<p>pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> O grupo corticoide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73 [32,9%] vs. 5/42, [11,9%], p = 0,013). Tratamento com corticoide não apresentou associação significativa com mortalidade ou admissão na UTI (OR 2,155, IC95% 0,493 – 9,427, p=0,308). 	
Wang et al., 2020c	Coorte retrospectivo e prospectivo	<p>Subanálise do estudo de coorte de Li e col., 2020</p> <p>Pacientes com diagnóstico documentado de pneumonia por Covid-19 em Wuhan, China, de acordo com National Health Commission of China e OMS</p> <p>Pacientes hospitalizados entre 26/01/2020 a 05/02/2020</p> <p>N=548</p>	<p>Principais tratamentos administrados foram corticoide, antivirais, vasopressores, imunoglobulina</p> <p>Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> Subanálise do estudo de coorte de Li e col., 2020, analisando desfechos em 15 dias de hospitalização. Em 15 dias de hospitalização, 78/548 (14,2%) pacientes morreram. 127 pacientes necessitavam de VM durante os 15 dias de hospitalização. Regressão multivariável de Cox demonstrou um risco de morte em 15 dias de hospitalização menor com uso de glicocorticoide em baixa dose (<1mg/kg) ou não-uso de glicocorticoide em comparação com uso em alta dose (≥1mg/kg) <ul style="list-style-type: none"> Não-uso vs. alta dose: HR 0,407, IC95% 0,194 a 0,855, p = 0,018 Baixa dose vs. alta dose: HR 0,525, IC95% 0,305 a 0,904, p=0,02 	
Wang et al., 2020b	Coorte retrospectivo	<p>Diagnóstico de pneumonia por SARS-Cov-2, em Wuhan, China, de acordo com</p>	<p>Glicocorticoide foi administrado nos pacientes; injeções de metilprednisolona 1-2 mg/kg/dia de 5 a 7 dias</p>	<ul style="list-style-type: none"> 26 pacientes receberam metilprednisolona Tempo de uso de oxigenoterapia: <ul style="list-style-type: none"> Sem tratamento com metilprednisolona: 8 dias (IQR 7-10) 	National Natural Science Foundation of China

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
		<p>National Health Commission of China</p> <p>Pacientes críticos hospitalizados em hospital de Wuhan, China entre 20/01/2020 a 25/02/2020</p> <p>N=46</p>	<p>Demais tratamentos administrados foram antibióticos, antivirais, timosina</p> <p>Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Com tratamento com metilprednisolona 14 dias (IQR 10-16); P <0,001) • Uso de ventilação mecânica: <ul style="list-style-type: none"> ○ 35% (7/20) dos pacientes sem tratamento com metilprednisolona (5 ventilação não invasiva, 2 ventilação invasiva, nenhum ECMO) ○ 11,5% (3/26) dos pacientes com tratamento com metilprednisolona (2 ventilação não invasiva, 1 ventilação invasiva, nenhum ECMO) • Mortalidade: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 mortes no grupo em tratamento com metilprednisolona ○ 1 no grupo sem tratamento com metilprednisolona (p= 0,714) • Tempo de internação UTI: <ul style="list-style-type: none"> ○ 8 dias [IQR 6–9] nos pacientes com metilprednisolona ○ 15 dias [IQR 9–19] nos pacientes sem uso de metilprednisolona (P <0,001) • Tempo de internação: <ul style="list-style-type: none"> ○ 14 dias [IQR 11-16] no grupo tratamento com metilprednisolona ○ 22 dias [IQR 18–26] no grupo sem tratamento com metilprednisolona (P <0,001) 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
Wu et al., 2020a	Coorte retrospectivo	<p>Diagnóstico de pneumonia por SARS-Cov-2, de acordo com OMS.</p> <p>Pacientes hospitalizados em hospital de Wuhan, China entre 25/12/2019 a 26/01/2020</p> <p>N=201</p>	<p>Metilprednisolona foi administrada nos pacientes.</p> <p>Também foram administrados antibióticos, antivirais (oseltamivir, ganciclovir, lopinavir/ritonavir, interferon alfa), imunomoduladores, antioxidantes, ECMO</p> <p>Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 62/201 utilizaram corticoides. Destes, 84 (41,8%) apresentavam SDRA. • Pacientes com SDRA vs. pacientes sem SDRA: <ul style="list-style-type: none"> ○ menos prováveis de receber terapia antiviral (diferença -14,4%, IC95% -26,0% a -2,9%, p=0,005) ○ mais prováveis de receberem metilprednisolona (diferença 49,3%, IC95% 36,4% a 62,1%, p<0,001). • Maior proporção de pacientes que foram tratados com metilprednisolona apresentavam escore de Índice de Pneumonia mais alto do que aqueles que não receberam, p=0,01. • O uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRA <ul style="list-style-type: none"> ○ 23/50 (46%) grupo corticoide vs. 21/34 (61,8%) grupo que não recebeu medicamento ○ HR 0,38, IC95% 0,20 a 0,72, p=0,003 	Prevention and Treatment of Infection in Novel Coronavirus Pneumonia Patients from the Shanghai Science and Technology Committee, the Special Fund of Shanghai Jiaotong University for Coronavirus Disease 2019 Control and Prevention), and Academic Leader of Shanghai Qingpu District Healthcare Commission
Wu et al., 2020b [Preprint]	Coorte retrospectivo multicêntrico	<p>Pacientes com Covid-19 hospitalizados entre 26/12/19 e 15/03/20 em dois centros em Wuhan.</p> <p>N=1763</p>	<p>Corticoides vs. não corticoides</p> <p>Tratamento poderia incluir corticoides (hidrocortisona, metilprednisolona e dexametasona). As doses de todos os corticoides foram convertidas para</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Casos graves: n=1514, idade mediana (IIQ) 61 (51-70) anos, 48,8% homens <ul style="list-style-type: none"> ○ 531/1514 (35,1%) receberam corticoides <ul style="list-style-type: none"> ▪ Média de dose diária equivalente a metilprednisolona: 40mg (IIQ 37,3-57,1) ▪ 359/531 (67,6%) iniciaram uso em 24h após classificação com caso grave, com mediana de início após 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
			<p>doses de metilprednisolona (1mg metilprednisolona = 0,1875mg dexametasona = 5mg hidrocortisona)</p>	<p>classificação como caso grave de 2,2h (0,1-41,5h)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duração do tratamento, mediana (IIQ): 5 (3-10) dias ○ Corticoides vs. não corticoides: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tempo de internação: 15,2 (9,1-23,8) vs. 11,5 (6,9-17,8), p<0,001 ▪ Progressão para caso crítico: 149/531 (28,1%) vs. 104/983 (10,6%), p<0,001 ▪ Morte: 83/531 (15,6) vs. 26/983 (2,6%), p<0,001 <ul style="list-style-type: none"> • Modelo de Cox multivariável: HR 1,77, IC95% 1,08 a 2,89, p=0,023 • Modelo de Cox com exposição tempo-dependente: HR 2,83, IC95% 1,72 a 4,64, p<0,001 • Modelo de Cox tempo-dependente com IPTW: HR 1,43, IC95% 0,82 a 2,49, p = 0,201 • Modelo de Cox tempo-dependente com pareamento por escore de propensão: HR 1,55, IC95% 0,83 a 2,87, p= 0,166 ▪ A glicemia se apresentou significativamente mais elevada durante o uso de corticoides (7,2 mmol/L [IIQ 5,9-9,0]): <ul style="list-style-type: none"> • vs. antes do uso 6,2 (5,3-7,7), p<0,001 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> • vs. não uso 5,6 (4,9-6,7), p<0,001 • vs. após uso 5,5 (4,8-7,0), p<0,001 ▪ A contagem de linfócitos (10⁹/L) permaneceu baixa durante uso de corticoides (0,8 [IIQ 0,5-1,0]) <ul style="list-style-type: none"> • vs. antes do uso 0,8 (0,6-1,0), p=0,782 • vs. não uso 1,3 (1,0-1,6), p<0,001 • vs. após uso 1,2 (0,9-1,5), p<0,001 • Casos críticos: n=249, idade 68 (58-78), 59% homens <ul style="list-style-type: none"> ○ 159/249 receberam corticoides: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Média de dose diária equivalente a metilprednisolona: 40mg (IIQ 40-60) ▪ 127/159 (79,9%) iniciaram uso em 24h após classificação como caso crítico, com mediana de início após classificação como caso grave de 0,1h (0-16,1h) ▪ Duração do tratamento, mediana (IIQ): 5 (3-7) dias ○ Corticoides vs. não corticoides: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tempo de internação: 12,9 (5,1-21,9) vs. 15,6 (7,9-24,5), p=0,203 ▪ Morte: 70/159 (44%) vs. 14/90 (15,6%), p<0,001 <ul style="list-style-type: none"> • Modelo de Cox multivariável: HR 2,07, IC95% 1,08 a 3,98, p=0,028 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> • Modelo de Cox com exposição tempo-dependente: HR 3,02, IC95% 1,59 a 5,73, p=0,001 • Modelo de Cox tempo-dependente com IPTW: HR 3,34, IC95% 1,84 a 6,05, p<0,001 • Modelo de Cox tempo-dependente com pareamento por escore de propensão: HR 2,90, IC95% 1,17 a 7,16, p=0,021 ▪ A glicemia se apresentou significativamente mais elevada durante o uso de corticoides (7,5 mmol/L [IIQ 6,3-9,6]): <ul style="list-style-type: none"> • vs. antes do uso 7,1 (5,9-8,8), p<0,001 • vs. não uso 6,4 (5,2-7,7), p<0,001 • vs. após uso 7,0 (6,0-10,4), p<0,001 ▪ A contagem de linfócitos (10⁹/L) permaneceu baixa durante uso de corticoides (0,7 [IIQ 0,4-1,0]) <ul style="list-style-type: none"> • vs. antes do uso 0,6 (0,5-1,0), p=0,214 • vs. não uso 1,1 (0,8-1,5), p<0,001 • vs. após uso 0,9 (0,6-1,3), p<0,001 	
Xu K, et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes com diagnóstico de Covid-19, China, de	Principais tratamentos administrados foram corticoide, antivirais	• Média idade: 52 anos	National Science and Technology Major Project of

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
		<p>acordo com National Health Commission of China</p> <p>Pacientes hospitalizados entre 13/01/2020 a 19/01/2020</p> <p>N=113</p>	<p>Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maioria dos pacientes com sintomas leves, 28,3% severos. • Corticoide foi administrado em 56,6% pacientes • <i>Clearance</i> viral (tempo) <ul style="list-style-type: none"> ○ 15/37 (40,5%) negatificação precoce ○ 49/76 (64,5%) negatificação tardia, p=0,025 ○ OR 1,38 (IC95% 0,52-3,65, p=0,519) 	<p>China; National Human Genetic Resources Sharing Service Platform; Sanming Project of Medicine in Shenzhen</p>
Zha L et al., 2020	Coorte retrospectivo	<p>Pacientes com diagnóstico de Covid-19, China</p> <p>Todos dos pacientes com sintomas moderados</p> <p>Pacientes hospitalizados entre 24/01/2020 a 24/02/2020</p> <p>N=31</p>	<p>Corticoide administrado (40 mg metilprednisolona 1-2 vezes/dia)</p> <p>Demais tratamentos administrados foram antibióticos, antivirais</p> <p>Suporte ventilatório foi administrado conforme necessidade do paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idade mediana (IIQ): 39 anos (32-54). • Tempo entre o início da doença e a admissão foi de 4 (2-6) dias. • Nenhum paciente morreu. • 11 pacientes receberam corticoide nas 24h pós internação <ul style="list-style-type: none"> ○ Metilprednisolona 40mg 1-2x/dia; ○ Mediana (IIQ) de 5 dias (4,5-5,0). • Corticoides vs. não-corticoides: <ul style="list-style-type: none"> ○ Idade (mediana [IQR]): 53 (36-57) vs. 37 (27-52), p = 0,18; ○ Pacientes em uso de possuíam temperatura mais alta na admissão (p=0,002), maior relato de sintomas clínicos na admissão como tosse (p=0,018) e mialgia ou fadiga (p=0,004) além de níveis mais altos de PCR (p=0,026) e menor contagem de linfócitos (p=0,012). ○ <i>Clearance</i> viral 	<p>NI</p>

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana (IQR): 15 (14-16) dias vs. 14 (11-17) dias, $p = 0,87$ ▪ HR 1,26 (IC95% 0,58 a 2,74; $p = 0,55$) ○ Duração de sintomas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana (IQR): 8 dias (5-12) vs. 6,5 dias (4-9,25), $p=0,47$ ▪ HR 0,86 (IC95% 0,40 a 1,83; $p=0,70$) ○ Tempo hospitalização <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mediana (IQR): 20 dias (18-21) vs. 17 dias (15,5-19,5), $p=0,85$ ▪ HR 0,77 (IC95% 0,58 a 2,74) 	

Legenda: CCRT, Continuous renal replacement therapy; IC, intervalo de confiança; IPTW, inverse probability of treatment weighted; HR: Hazard Ratio; IIQ, Intervalo Interquartil; NI, não informado; OMS, Organização Mundial da Saúde; OR, odds ratio; PCR, Proteína C Reativa; SRDA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; TGO; transaminase glutâmico oxalacética; UTI, unidade de terapia intensiva.

Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como suas justificativas, está apresentado no **Quadro 2 e Quadro 3**.

Quadro 2 Risco de viés dos estudos incluídos (ferramenta ROBINS-I)

Domínio / Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Wu et al., 2020	CRÍTICO Não apresenta análise multivariada. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes As análises foram baseadas em dados não faltantes e os dados ausentes não foram imputados	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO
Shang et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos graves, não grave e óbito.	CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato	CRÍTICO

Domínio / Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	Realizada análise multivariável.	possível saber se a seleção foi livre de vieses.	tenham sido padronizadas durante a hospitalização	quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento			seletivo dos desfechos.	
Li et al., 2020 e Wang et al., 2020c	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes. Embora aparentemente não tenha ocorrido perdas de seguimento dos pacientes, tabela dos dados basais mostram falha na coleta de informações.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO
Xu et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos.	CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de prontuários não se exclui a	GRAVE 47 pacientes foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão e 1 por	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado	CRÍTICO

Domínio / Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	Realizada análise multivariável.	O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a seleção foi livre de vieses.	um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	transferência de hospital. Amostra seletiva de participantes, tabela dos dados de desfechos mostram falha na coleta de informações.	conhecimento da intervenção	ao relato seletivo dos desfechos.	
Zha et al., 2020	CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros como hospitalização e exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO
Lu et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros como hospitalização e	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é	CRÍTICO

Domínio Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	as entre os grupos. Realizada análise multivariável.	Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	Amostra seletiva de participantes	exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	
Wang et al., 2020a	CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes e estudo preprint.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros como hospitalização e exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	CRÍTICO
Wang et al., 2020b	CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado	CRÍTICO

Domínio / Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	Amostra seletiva de participantes.	conhecimento da intervenção	ao relato seletivo dos desfechos.	
Brenner et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável.	GRAVE Os participantes foram incluídos da comunidade e hospitais, adultos e crianças. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização e fora da hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de base de dados não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO
Fadel et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de mais de um hospital. Estudo inclui pacientes atendidos em	CRÍTICO O estudo investiga uma mudança de protocolo, havendo previsão de que as intervenções recebidas pelos participantes de	GRAVE Sendo um estudo investigando protocolo geral de tratamento, não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não apresenta protocolo antecipado e não é possível excluir viés relacionado ao	CRÍTICO

Domínio / Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	Realizada análise multivariável.	períodos distintos, podendo haver fatores externos influenciando a seleção de participantes	um mesmo grupo não tenham fossem padronizadas durante a hospitalização	implementação das intervenções e à adesão ao tratamento			relato seletivo dos desfechos.	
Feng et al., 2020	CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO
Gong et al., 2020	CRÍTICO Não apresenta análise multivariável. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato	CRÍTICO

Domínio / Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	estariam presentes.	seleção foi livre de vieses.	padronizadas durante a hospitalização	implementação das intervenções e à adesão ao tratamento			seletivo dos desfechos.	
Mo et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não descreve claramente seleção da amostra e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO
Crotty et al., 2020 [preprint]	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de mais de um hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes e estudo preprint.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não apresenta protocolo publicado, não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO

Domínio / Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
			durante a hospitalização	intervenções e à adesão ao tratamento				
Cruz et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes e estudo preprint.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	GRAVE Estudo não apresenta protocolo publicado, não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO
Heili-Frades et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável mas resultados não apresentados com clareza.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de mais de um hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à	CRÍTICO Variáveis com perda de informação de >50% não foram analisadas. Para variáveis com perda de <50% média da amostra foi imputada. Amostra seletiva de participantes	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	CRÍTICO Estudo não apresenta protocolo publicado, não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. Mensuração de efeito de tratamento não foi reportada de	CRÍTICO

Domínio \ Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
				adesão ao tratamento	e estudo preprint.		maneira completa.	
Wu et al., 2020	GRAVE Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de mais de um hospital. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes Amostra seletiva de participantes e estudo preprint.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	CRÍTICO Estudo não apresenta protocolo publicado, não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO

- Baixo risco de viés: o estudo é comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.
- Risco moderado de viés: o estudo é bom para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.
- Risco sério de viés: o estudo tem limitações importantes
- Risco de viés crítico: o estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção.
- Sem informações: não há informações suficientes para permitir o julgamento.

Certeza no conjunto final das evidências

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido a imprecisão e risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **ANEXO 5**.

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida identificou 18 estudos com dados disponíveis sobre o uso de corticoide em pacientes com diagnóstico da Covid-19. Com base nos estudos de coorte disponíveis até o momento, há bastante controvérsia quanto ao efeito dos corticosteroides sobre a mortalidade hospitalar quando comparados ao grupo que não utilizou o medicamento, com múltiplos estudos demonstrando redução do desfecho e outros demonstrando aumento significativo do risco.

Corticoides são amplamente utilizados na prática clínica para o tratamento de pneumonias. Entretanto, seu uso em infecções virais, em especial para a Covid-19, é controverso. Revisão sistemática publicada sobre uso desta classe de medicamentos em pacientes com coronavírus (incluindo SARS e MERS) demonstrou que pacientes críticos foram mais propensos a necessitar de terapia com corticoides (RR 1,56; IC95% 1,28-1,90). No entanto o uso de corticoide esteve associado a um aumento de 2,11 vezes da mortalidade (RR IC95% 1,13 a 3,94), tempo de internação (DMP 6,31 dias, IC95% 5,26–7,37), maior taxa de infecção bacteriana (RR = 2,08, IC95% 1,54-2,81) e hipocalcemia (RR = 2,21, IC95% 1,07-4,55)³². Corroborando com estes achados, Russell e colaboradores recomendam que os corticoides não sejam utilizados na lesão pulmonar induzido por SARS-CoV-2 fora de um ensaio clínico. Embora tenham sido utilizados no gerenciamento da SARS, seu uso esteve relacionado a um pior desfecho clínico e retardamento da negatificação da carga viral³³. Contudo, achados patológicos indicam que a SDRA desempenha um papel crucial nos casos de Covid-19 com resultados fatais, e a administração precoce de corticoides poderia reduzir o risco de SDRA nas infecções por vírus³⁴. Ainda, consenso de especialistas recomendaram administração de cursos curtos de corticoides em doses baixas a moderadas, em pacientes críticos com pneumonia por Covid-19³⁵.

Considerando a necessidade de orientação aos profissionais envolvidos no tratamento destes pacientes, o OMS sugere que, dada a falta de eficácia e os possíveis danos, os corticoides de rotina devem ser evitados, a menos que sejam indicados por outro motivo como exacerbação da asma ou DPOC, choque séptico devendo ser analisado risco e benefício para pacientes de forma individual¹.

Os achados dos estudos encontrados nesta revisão rápida apresentam vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. É necessário que os riscos e benefícios potenciais sejam cuidadosamente ponderados em cada situação.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, *preprint* e busca manual.

Como limitações desta revisão, pontua-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores, com o processo de seleção dos estudos realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas com um segundo pesquisador.

As evidências desta revisão são fracas devido a limitações dos estudos incluídos e o benefício documentado do uso de corticoides é bastante limitado. Ensaio clínico amplos, com maior número de pacientes, são necessários para oferecer evidências robustas. Conforme veiculado na página oficial do ensaio clínico randomizado RECOVERY (NCT04381936), em 16 de junho de 2020 o recrutamento para o braço dexametasona foi interrompido desde 8 de junho, pois sob avaliação de Comitê de Supervisão, pacientes suficientes haviam sido incluídos para definir o benefício da intervenção. Foi observada uma redução da mortalidade em pacientes ventilados mecanicamente (RR 0,65, IC95% 0,48 a 0,88, $p = 0,0003$) e em pacientes em oxigenoterapia (RR 0,80, IC95% 0,67 a 0,96, $p = 0,0021$), sem benefício aos pacientes sem necessidade de suporte ventilatório (RR 1,22, IC95% 0,86 a 1,75, $p = 0,14$)³⁶. Na próxima edição desta revisão rápida estes dados serão considerados.

Como implicações para a prática, pontua-se que pelo menos 25 ensaios clínicos estão sendo conduzidos. Com os resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e espera-se uma maior confiança em seus resultados no sentido de apoiar a decisão de recomendar ou não recomendar o uso de corticoides para pacientes com Covid-19.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou dezessete estudos (descritos em dezoito publicações) com dados disponíveis e 25 protocolos registrados em andamento que se propõem a avaliar os efeitos do corticoide no paciente com infecção pela Covid-19. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas e, dado os possíveis danos da sua utilização, os corticoides de rotina devem ser evitados, a menos que sejam indicados por outro motivo. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. .
2. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767.
3. Faure E, Poissy J, Goffard A, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One.* 2014;9(2):e88716.
4. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020;48(2):e98-e106.
5. Schunemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Syst Rev.* 2015;4:4.
6. Tricco AC, Langlois E V, Straus SE. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. . <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>.
7. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). . Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). . www.training.cochrane.org/handbook., 2019.
8. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.

9. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *Jama*. 1998;280(19):1690-1691.
10. McNutt L-A, Hafner J-P, Xue X. Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. *Jama*. 1999;282(6):529-529.
11. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence-based mental health*. 2019;22(4):153-160.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
13. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry. *Gastroenterology*. 2020.
14. Crotty MP, Akins RL, Nguyen AT, et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2029.20117176.
15. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-1388.
16. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al. IMPACT OF GLUCOCORTICOID TREATMENT IN SARS-COV-2 INFECTION MORTALITY: A RETROSPECTIVE CONTROLLED COHORT STUDY. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2022.20110544.
17. Gong Y, Guan L, Jin Z, Chen S, Xiang G, Gao B. Effects of methylprednisolone use on viral genomic nucleic acid negative conversion and CT imaging lesion absorption in COVID-19 patients under 50 years old. *Journal of medical virology*. 2020.
18. Heili-Frades S, Minguez P, Mahillo-Fernandez I, et al. COVID-19 Outcomes in 4712 consecutively confirmed SARS-CoV2 cases in the city of Madrid. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2022.20109850.
19. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020.
20. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1).
21. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin. infect. dis*. 2020.
22. Shang JaD, Ronghui and Lu, Qiaofa and Wu, Jianhong and Xu, Shabei and Ke, Zhenghua and Cai, Zhifang and Gu, Yiya and Huang, Qian and Zhan, Yuan and Yang, Jie and Liu, Yumei and Hu, Yi and Zhang, Haiying and Huang, Huxiang and Xie, Zhibin and Li, Xin and Hu, Weihua and Gong, Jianhua and Ke, Wenbing and Shao, Zhilin and Liu, Zheng and Xie, Jungang. The Treatment and Outcomes of Patients with COVID-19 in Hubei, China: A Multi-Centered, Retrospective, Observational Study. [Preprint] Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3546060> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3546060>. 2020.
23. Wang D, Wang J, Jiang Q, et al. No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019 : A Retrospective Cohort Study. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2021.20066258.
24. Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020.

25. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):57.
26. 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.
27. Wu J, Huang J, Zhu G, et al. Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020:2020.2005.2011.20097709.
28. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
29. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia.* 2020;n/a(n/a).
30. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
31. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020:2020.2004.2007.20056390.
32. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):e11-e12.
33. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-475.
34. Wang R, Pan M, Zhang X, et al. Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;95:421-428.
35. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet.* 2020;395(10225):683-684.
36. RECOVERY. Randomised evaluation of COVID-19 Therapy. University of Oxford. "Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19". Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on dexamethasone, 16 June 2020. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>. Acesso em 18 de junho de 2020.
37. Ai J, Li Y, Zhou X, Zhang W. COVID-19: treating and managing severe cases. *Cell research.* 2020;30(5):370-371.
38. Akenroye AT, Wood R, Keet C. Asthma, Biologics, Corticosteroids, and COVID-19. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2020.
39. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney International Reports.* 2020;5(5):580-585.
40. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney International.* 2020;97(6):1083-1088.

41. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *European journal of endocrinology*. 2020.
42. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *The New England journal of medicine*. 2020;382(21):2012-2022.
43. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *The Lancet HIV*. 2020;7(5):e314-e316.
44. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020.
45. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
46. Cao W, Liu X, Bai T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(3):1-6.
47. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). 2020.
48. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(5):2620-2629.
49. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020;97(5):829-838.
50. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C, et al. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2008.20094755.
51. Draghici S, Nguyen T-M, Sonna LA, et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2006.20076687.
52. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020.
53. Fang X, Mei Q, Yang T, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020.
54. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology*. 2020.
55. Fujishima S. COVID-19: Stay Cool toward Corticosteroids. *The Keio journal of medicine*. 2020.
56. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162.
57. Georgiev T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anti-rheumatic drugs. *Rheumatology International*. 2020;40(5):825-826.
58. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020.
59. Goursaud S, Descamps R, Daubin C, du Cheyron D, Valette X. Corticosteroid use in selected patients with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19. *J Infect*. 2020.

60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-1720.
61. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020.
62. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):436-438.
63. Han Y, Jiang M, Xia D, et al. COVID-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster. *Clinical Immunology*. 2020;214.
64. He R, Lu Z, Zhang L, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127.
65. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
66. Huang Q, Deng X, Li Y, et al. Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China. *International journal of clinical pharmacy*. 2020:1-9.
67. Isidori AM, Pofi R, Hasenmajer V, Lenzi A, Pivonello R. Use of glucocorticoids in patients with adrenal insufficiency and COVID-19 infection. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020.
68. Jamaati H, Dastan F, Tabarsi P, Marjani M, Saffaei A, Hashemian SM. A fourteen-day experience with coronavirus disease 2019 (COVID-19) induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): An Iranian treatment protocol. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;19(1):31-36.
69. Jiang S, Li L, Ru R, et al. [Pharmaceutical care for severe and critically ill patients with COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):158-169.
70. Jung J, Oh DK, An JH, et al. Re: Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *The Journal of infection*. 2020.
71. Kato H, Shimizu H, Shibue Y, et al. Clinical course of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in individuals present during the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020.
72. Kow CS, Hasan SS. Glucocorticoid versus immunoglobulin in the treatment of COVID-19-associated fulminant myocarditis. *Infection*. 2020.
73. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiol*. 2020.
74. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of clinical virology*. 2004;31(4):304-309.
75. Lee KY, Rhim JW, Kang JH. Early preemptive immunomodulators (Corticosteroids) for severe pneumonia patients infected with SARS-COV-2. *Korean Journal of Pediatrics*. 2020;63(4):117-118.
76. Leonetti A, Facchinetti F, Zielli T, Brianti E, Tiseo M. COVID-19 in lung cancer patients receiving ALK/ROS1 inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2020;132:122-124.
77. Li R, Tian J, Yang F, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127.
78. Lian J, Jin X, Hao S, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

79. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55.
80. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*. 2020;133(9):1025-1031.
81. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020.
82. Lu Y, Lv Q, Wu X, et al. Progression, recovery and fatality in patients with SARS-CoV-2 related pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2012.20099739.
83. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids (ICS): Another Beneficial Effect of ICS? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
84. Matsuda W, Okamoto T, Uemura T, Kobayashi K, Sasaki R, Kimura A. Corticosteroid therapy for severe COVID-19 pneumonia: optimal dose and duration of administration. *Global Health & Medicine*. 2020.
85. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):433-434.
86. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
87. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients with COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(15):1499-1500.
88. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020.
89. Nasim S, Kumar S, Azim D, Ashraf Z, Azeem Q. Corticosteroid use for 2019-nCoV infection: A double-edged sword. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020:1-2.
90. Ni Q, Ding C, Li Y, et al. Retrospective study of low-to-moderate dose glucocorticoids on viral clearance in patients with novel coronavirus pneumonia. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2020.
91. OMS. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020.
92. Piva S, Filippini M, Turla F, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *Journal of Critical Care*. 2020;58:29-33.
93. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *The Lancet*. 2020;395(10230):1111.
94. Sarma P, Prajapat M, Avti P, Kaur H, Kumar S, Medhi B. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach. *Indian Journal of Pharmacology*. 2020;52(1):1-5.
95. Stringer KA, Puskarich MA, Kenes MT, Dickson RP. COVID-19: The Uninvited Guest in the Intensive Care Unit - Implications for Pharmacotherapy. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):382-386.
96. Sun L, Shen L, Fan J, et al. Clinical Features of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from a Designated Hospital in Beijing, China. *Journal of medical virology*. 2020.
97. Taboada M, Caruezo V, Naveira A, Atanassoff PG. Corticosteroids and the hyper-inflammatory phase of the COVID-19 disease. *Journal of clinical anesthesia*. 2020;66:109926.

98. Varona Pérez J, Rodriguez Chinesta JM. [Risk of hepatitis B reactivation associated with treatment against SARS-CoV-2 (COVID-19) with corticosteroids]. *Revista clinica espanola*. 2020.
99. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Critical care explorations*. 2020;2(4):e0111.
100. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohl T, et al. COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast cancer research : BCR*. 2020;22(1):55.
101. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of medical virology*. 2020.
102. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061-1069.
103. Wang L, Duan Y, Zhang W, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 26 cases of covid-19 arising from patient-to-patient transmission in liaocheng, china. *Clinical Epidemiology*. 2020;12:387-391.
104. Waterhouse JV, Hull JH, Linch M. Corticosteroids for Urological Cancer Care During Coronavirus Disease 2019. Treat or Not to Treat? *European urology*. 2020.
105. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *The BMJ*. 2020;368.
106. Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020;8(1).
107. Yan H, Valdes AM, Vijay A, et al. Role of Drugs Affecting the Renin-Angiotensin-Aldosterone System on Susceptibility and Severity of COVID-19: A Large Case-Control Study from Zhejiang Province, China. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2024.20077875.
108. Yang SS, Lipes J. Corticosteroids for critically ill COVID-19 patients with cytokine release syndrome: a limited case series. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2020.
109. Zhagn S, Li D, Chen H, et al. Dynamic inflammatory response in a critically ill COVID-19 patient treated with corticosteroids. *Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences*. 2020;49(2):220-226.
110. Zhang G, Hu C, Luo L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127.
111. Zhang J, Yu M, Tong S, Liu LY, Tang LV. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127.
112. Zheng C, Wang J, Guo H, et al. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020.
113. Zheng F, Liao C, Fan QH, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Current medical science*. 2020.
114. Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. Clinical characteristics and immunosuppressants management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020.
115. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):510.

116. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):18.
117. Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2020.
118. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *European urology.* 2020.

ANEXOS

ANEXO 1 Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "SARS CoV"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Hydroxycorticosteroids] explode all trees</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees</p> <p>#11 MeSH Descriptor:[Methylprednisolone] explode all trees</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees</p> <p>#13 Glucocorticoids OR Hydroxycorticosteroids OR Corticosteroid OR hydrocortisone OR Prednisone OR Beclomethasone OR Fluticasone OR Budesonide OR Methylprednisolone OR cortisol OR Hydrocortisone</p> <p>#14 OR #5-#13</p> <p>#15 #4 AND #14</p>	30

Embase	<p>#1 'corticosteroid'/exp OR 'corticosteroid' OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone' OR 'beclomethasone'/exp OR 'beclomethasone' OR 'fluticasone'/exp OR 'fluticasone' OR 'budesonide'/exp OR 'budesonide' OR 'corticosteroids'/exp OR 'corticosteroids' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'corticoids' OR 'cortisol'/exp OR 'cortisol'</p> <p>#2 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2'</p> <p>#3 #1 AND #2 AND [embase]/lim</p>	549
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "SARS Virus"[Mesh] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "novel coronavirus" OR "covid-19" OR "covid 19" OR "covid - 19" OR "Covid19" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "sars-cov-2" OR "sarscov 2" OR "2019-nCoV" OR "SARS COV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "sars-ncov" OR "sars cov"</p> <p>#2 "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Beclomethasone"[Mesh] OR "Fluticasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR corticosteroids OR methylprednisolone OR corticoids OR cortisol OR Hydrocortisone OR prednisone OR prednisolone OR beclomethasone OR fluticasone OR budesonide</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	248
WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease	<p>tw:(corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol)</p>	80

Medrxiv	for abstract or title ""SARS CoV" "SARS CoV 2" Covid-19 SARS-COV-2" (match any words) and full text or abstract or title "corticosteroid hydrocortisone prednisone beclomethasone budesonide fluticasone methylprednisolone cortisol" (match whole any)	149
Opengrey	(corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol) AND (covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus)	0
ClinicalTrials.gov	corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol COVID 19 OR Covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	55

ANEXO 2 Histórico de atualizações das buscas na literatura

Buscas e atualizações	Data de atualização
1ª busca	27 de abril de 2020
2ª busca	18 de maio de 2020
3ª busca (atual)	02 de junho de 2020

ANEXO 3 Justificativa de exclusão estudos

Estudo	Justificativa para exclusão
Ai et al., 2020 ³⁷	Delineamento do estudo
Akenroye et al., 2020 ³⁸	Delineamento de estudo
Alberici et al., 2020 ³⁹	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Alberici et al., 2020 ⁴⁰	Delineamento do estudo

Arabi et al., 2020 ²	Aborda o uso de corticoides em infecções respiratórias virais. Não apresenta dados específicos para Covid-19.
Arlt et al., 2020 ⁴¹	Delineamento do estudo
Bhathraju et al., 2020 ⁴²	Delineamento do estudo
Blanco et al., 2020 ⁴³	Delineamento do estudo
Bousquet et al., 2020 ⁴⁴	Aborda o uso de corticoides nasal em pacientes com Covid-19 que utilizavam medicamento previamente para alergia.
Cao et al., 2020 ⁴⁵	Delineamento de estudo
Cao et al., 2020b ⁴⁶	Delineamento do estudo
CDC, 2020 ⁴⁷	Delineamento de estudo
Chen et al., 2020 ⁴⁸	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Cheng et al., 2020 ⁴⁹	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Chroboczek et al., 2020 ⁵⁰	Delineamento de estudo
Draghici et al., 2020 ⁵¹	Preprint com publicação separada dos resultados.
Du et al., 2020 ⁵²	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Fang et al., 2020 ⁵³	Delineamento de estudo
Fu et al., 2020 ⁵⁴	Não aborda terapêutica, apenas discute possíveis mecanismos de desenvolvimento da doença.
Fujishima et al., 2020 ⁵⁵	Delineamento de estudo
Gentile et al., 2020 ⁵⁶	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Georgiev et al., 2020 ⁵⁷	Delineamento de estudo
Gianfrancesco et al., 2020 ⁵⁸	Avalia progressão da COVID-19 em pacientes com doença reumática que utilizam corticoides cronicamente.
Gorsaud et al., 2020 ⁵⁹	Delineamento do estudo

Guan et al., 2020 ⁶⁰	Delineamento de estudo
Guo et al., 2020 ⁶¹	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Halpin et al., 2020 ⁶²	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Han et al., 2020 ⁶³	Não avalia desfechos da terapia com corticoides.
He et al., 2020 ⁶⁴	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Huang et al., 2020 ⁶⁵	Delineamento de estudo
Huang et al., 2020b ⁶⁶	Delineamento de estudo
Isidori et al., 2020 ⁶⁷	Delineamento de estudo
Jamaati et al., 2020 ⁶⁸	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Jiang et al., 2020 ⁶⁹	Idioma
Jung et al., 2020 ⁷⁰	Delineamento de estudo
Kato et al., 2020 ⁷¹	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Kow et al., 2020 ⁷²	Delineamento de estudo
Latif et al., 2020 ⁷³	Delineamento do estudo
Lee et al., 2004 ⁷⁴	Não avalia população de interesse.
Lee et al., 2020 ⁷⁵	Delineamento de estudo
Leonetti et al., 2020 ⁷⁶	Delineamento do estudo
Li et al., 2020 ⁷⁷	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Lian et al., 2020 ⁷⁸	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Liu et al., 2020 ⁷⁹	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.

Liu et al., 2020 ⁸⁰	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Liu et al., 2020b ⁸¹	Delineamento do estudo.
Lu et al., 2020 ⁸²	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes e comparação dos tratamentos entre óbitos e não-óbitos.
Maes et al., 2020 ⁸³	Delineamento do estudo
Matsuda et al., 2020 ⁸⁴	Delineamento do estudo
Matthay et al., 2020 ⁸⁵	Delineamento de estudo
Mehta et al., 2020 ⁸⁶	Delineamento de estudo
Murthy et al., 2020 ⁸⁷	Delineamento de estudo
Nair et al., 2020 ⁸⁸	Delineamento do estudo
Nasim et al., 2020 ⁸⁹	Delineamento de estudo
Ni et al., 2020 ⁹⁰	Idioma
OMS, 2020 ⁹¹	Delineamento de estudo
Piva et al., 2020 ⁹²	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Ritchie et al., 2020 ⁹³	Delineamento de estudo
Russel et al., 2020 ³³	Delineamento de estudo
Sarma et al., 2020 ⁹⁴	Não aborda terapêutica, apenas discute possíveis mecanismos de ação do medicamento.
Shang et al., 2020 ³⁵	Delineamento de estudo
Stringer et al., 2020 ⁹⁵	Delineamento de estudo
Sun et al., 2020 ⁹⁶	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Taboada et al., 2020 ⁹⁷	Delineamento de estudo
Varona et al., 2020 ⁹⁸	Delineamento de estudo

Villar et al., 2020 ⁹⁹	Delineamento do estudo
Vuagnat et al., 2020 ¹⁰⁰	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Wan et al., 2020 ¹⁰¹	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Wang et al., 2020 ^{d102}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Wang et al., 2020 ^{e103}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Wang et al., 2020 ^{f34}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Waterhouse et al., 2020 ¹⁰⁴	Delineamento de estudo
Xu et al., 2020 ¹⁰⁵	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Yan et al., 2020 ^{a106}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Yan et al., 2020 ^{b107}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas prevenção pelo uso prévio (estudo caso-controle).
Yang et al., 2020 ¹⁰⁸	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Zhagn et al., 2020 ¹⁰⁹	Delineamento de estudo
Zhang et al., 2020 ^{a110}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Zhang et al., 2020 ^{b32}	Delineamento de estudo
Zhang et al., 2020 ^{c111}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Zheng et al., 2020 ^{a112}	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.

Zheng, et al., 2020b ¹¹³	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido ao paciente.
Zhong et al., 2020 ¹¹⁴	Não avalia desfechos da terapia com corticoides, apenas faz descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Zhou et al., 2020a ¹¹⁵	Delineamento do estudo
Zhou et al., 2020b ¹¹⁶	Delineamento de estudo
Zhu et al., 2020a ¹¹⁷	Delineamento de estudo
Zhu et al., 2020b ¹¹⁸	Delineamento do estudo

ANEXO 4 Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04348305	Recrutando	Abril 2020 / Dezembro 2021	ECR fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 (n=1000)	Hidrocortisona		Sobrevida Mortalidade Reações adversas Tempo fora do hospital Qualidade de vida	Scandinavian Critical Care Trials Group Rigshospitalet, Denmark Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research University of Copenhagen Aarhus University Hospital
NCT04359511	Ainda não recrutando	Mai 2020 / Setembro 2020	ECR fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 (n=210)	Prednisona	Terapia de suporte padrão	Taxa de melhora clínica Taxa pacientes se necessitam de oxigênio suplementar Taxa alta hospitalar Tempo para alta hospitalar	University Hospital, Tours

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
							Taxa de admissão em UTI Mortalidade	
NCT0434 4288	Recrutando	Abril 2020 / Novembro 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com Covid-19 (n=304)	Prednisona	Controle	Taxa de melhora clínica Melhora radiológica Taxa pacientes Taxa alta hospitalar Taxa de uso de ventilação Tempo para alta hospitalar Taxa de admissão em UTI Taxa de eventos adversos Taxa de coinfeções Mortalidade	Hospices Civils de Lyon
NCT0433 1470	Recrutando	Abril 2020 / maio 2021	ECR fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 (n=120)	Levamisol + Budesonida + Formoterol	Lopinavir / Ritonavir + hidroxicloroquina	Melhora radiológica Status físico paciente	Fasa University of Medical Sciences
NCT0434 3729	Recrutando	Abril 2020 / setembro 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com	Metilprednisona	Placebo	Mortalidade Taxa pacientes com SARS	Fundação de Medicina

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
				Covid-19, SARS (n=420)			Necessidade intubação Alteração no índice de oxigenação	Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
NCT0432 3592	Recrutando	Março 2020 / maio 2020	ECR fase 2 e 3	Pacientes adultos com Covid-19, SARS, ARDS (n=104)	Metilprednisona	Terapia de suporte padrão	Mortalidade Taxa de admissão em UTI Necessidade intubação Negativação Uso de ventilação	University of Trieste
NCT0434 5445	Ainda não recrutando	Abril 2020 / outubro 2020	ECR fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 (n=310)	Metilprednisona	Tocilizumabe	Taxa de ventilação mecânica Tempo em ventilação mecânica Taxa de admissão em UTI Taxa melhora clínica Tempo de hospitalização e UTI Mortalidade	University of Malaya
NCT0434 1038	Recrutando	Abril 2020 / julho 2020	ECR fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 e	Metilprednisona	Tacrolimus	Tempo para melhora clínica	Hospital Universitari de Bellvitge

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
				lesão pulmonar (n=84)			Tempo melhora sintomas respiratórios Tempo para normalização PCR, D-dímeros, ferritina Impacto uso de imunossupressores Tempo até a alta hospitalar Necessidade de suporte ventilatório	Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge
NCT0427 3321	Suspensão	Fevereiro 2020 / maio 2020	ECR fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 (n=84)	Metilprednisona	NI	Taxa falha tratamento Taxa de cura Taxa negatificação Mortalidade Taxa de admissão UTI	Beijing Chao Yang Hospital
NCT0435 5637	Ainda não recrutando	Abril 2020 / outubro 2020	ECR fase 4	Pacientes adultos com Covid-19 (n=300)	Budesonida	Terapia de suporte padrão para pneumonia	Taxa admissão UTI Taxa recusa UTI Taxa complicações PCR, D-dímeros, ferritina, leucócitos, LDH	Sara Varea Fundacion Clinic per a la Recerca Biomèdica

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT0435 5247	Recrutando	Abril 2020 / julho 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com Covid-19 (n=20)	Metilprednisona	NI	Taxa clínica melhora	Auxílio Mutuo Cancer Center
NCT0432 9650	Recrutando	Abril 2020 / maio 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com Covid-19 (n=200)	Metilprednisona	Siltuximabe	Taxa admissão UTI Tempo permanência na UTI Melhora sintomas clínicos Taxa necessidade de suporte ventilatório Taxa e tempo de ventilação mecânica Tempo hospitalização Mortalidade	Judit Pich Martínez Fundacion Clinica per a la Recerca Biomédica
NCT0426 3402	Recrutando	Fevereiro 2020 / julho 2020	ECR fase 4	Pacientes adultos com Covid-19 (n=100)	Metilprednisona 40~80mg/d	Metilprednisolona <40mg/d	Taxa remissão doença Taxa e tempo para piora quadro clínico Taxa remissão sintomas respiratórios Alterações laboratoriais e radiológicas	Tongji Hospital

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
Carga viral								
NCT0424 4591	Completo	Janeiro 2020 / Abril 2020	ECR fase 2 e 3	Pacientes adultos com Covid-19 (n=80)	Metilprednisona	Terapia de suporte padrão	Lesão pulmonar da Diferença PaO ₂ /FiO ₂ Suporte ventilatório Clearance viral Mortalidade Escore SOFA	Peking Union Medical College Hospital Zhongda Hospital Zhongnan Hospital Renmin Hospital of Wuhan University
NCT0436 0876	Ainda não recrutando	Maio 2020 / dezembro 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com Covid-19 e ARDS (n=90)	Dexametasona	Placebo	Tempo livre da ventilação mecânica Taxa melhora clínica Mortalidade hospitalar Mortalidade Tempo de hospitalização	University of Colorado, Denver
NCT0432 7401	Recrutando	Abril 2020 / Agosto 2020	ECR fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 e ARDS (n=90)	Dexametasona	Terapia de suporte padrão	Tempo livre da ventilação mecânica Tempo de uso de ventilação mecânica	Outros Indústria

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
							Taxa melhora clínica Mortalidade Escore SOFA	
NCT0437 7503	Não recrutando ainda	Mai 2020 / novembro 2020	ECR Fase 2	Pacientes adultos com Covid-19 (n=40)	Metilprednisona	Tocilizumabe	Status clínico do paciente Melhora sintomas respiratórios Melhora nos achados radiológicos Tempo de permanência na UTI Tempo em ventilação mecânica Insuficiência renal aguda	NI
NCT0434 7980	Recrutando	Abril 2020 / Dezembro 2020	ECR	Pacientes adultos com Covid-19 (n=550)	Dexametasona + hidroxiquina	Hidroxiquina	Mortalidade Mortalidade na UTI Tempo de uso da ventilação mecânica Pneumonia Bacteremia	Centre Chirurgical Marie Lannelongue

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04344730	Recrutando	Abril 2020 / Agosto 2020	ECR Fase 3	Pacientes adultos com Covid-19 (n=122)	Dexametasona + suporte ventilatório	Suporte ventilatório	Mortalidade da ventilação mecânica Tempo livre da ventilação mecânica Carga viral Tempo sem ventilação mecânica SOFA Tempo de internação na UTI Tempo de internação	Assistance Publique Hôpitaux de Paris
NCT04366115	Não recrutando ainda	Junho 2020/ Junho 2023	ECR Fase 1/2	Pacientes adultos com Covid-19 (n=126)	Hidrocortisona	AVM0703 Placebo	Toxicidade limitada a dose Mortalidade em 28 dias	AVM Biotechnology LLC Medpace, Inc.
NCT04395105	Recrutando	21 Maio 2020/ 31 Janeiro 2021	ECR Fase 3	Pacientes adultos com COVID-19 (n=284)	Dexametasona	Cuidado usual	Dias livre de ventilador em 28 dias Mortalidade em 28 dias Frequência de infecção nosocomial Derramamento viral	Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
							Cariação de PCR Variação SPFA Uso de posição prona Delírio Fraqueza muscular	
NCT04381936	Recrutando	19 Março 2020/ Junho 2021	ECR Fase 2/3	Pacientes com COVID-19 (adultos, crianças, idosos) (n=12.000)	Corticoides baixa dose	Cuidado Padrão Hidroxicloroquina Lopinavir-Ritonavir Azitromicina Tocilizumabe Plasma convalescente	Mortalidade geral Tempo de internação Necessidade de ventilação Necessidade de terapia substitutiva renal	University of Oxford UK Research and Innovation National Institute for Health Research, United Kingdom Wellcome Bill and Melinda Gates Foundation Department for International Development, United Kingdom Health Data Research UK Medical Research

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
								Council Population Health Research Unit NIHR Clinical Trials Unit Support Funding
NCT03852537	Recrutando	2 Dezembro 2019 (para COVID-19: 25 abril 2020) /Julho 2022	ECR Fase 2	Pacientes com pneumonia ou COVID-19 (braço adicional para COVID-19)	Metilprednisona	Cuidado usual	Viabilidade de protocolo de uso oportuno de corticoides e implementação de protocolo de dosagem de corticoide por biomarcador Mortalidade Progressão da doença Evolução da insuficiência respiratória Tempo de internação Segurança e tolerabilidade (incidência de eventos adversos)	Mayo Clinic

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
							emergentes do tratamento, delírio, infecção secundária	
NCT04325061	Recrutando	03 Abril 2020/30 Outubro 2020	ECR fase 4	Pacientes com SDRA por COVID-19 (n=200)	Dexametasona	Cuidado usual	Mortalidade em 60 dias Dias livres de ventilação	Dr. Negrin University Hospital Li Ka Shing Knowledge Institute Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P.
NCT04349410	Recrutando por convite		ECR fase 2/3	Pacientes adultos com COVID-19 (n=500)	Metilprednisona	Hidroxicloroquina + Azitromicina Hidroxicloroquina + Doxiciclina Hidroxicloroquina + Clindamicina Hidroxicloroquina + Clindamicina + Primaquina - baixa dose Hidroxicloroquina +	Melhora na inflamação pulmonar por imagem nuclear Status ventilatório Status vital	The Camelot Foundation



SÍRIO-LIBANÊS

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenh o	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
						Clindamicina + Primaquina – alta dose Interferon- α 2B Losartana Plasma convalescente		

ANEXO 5 Resumos e achados do GRADE

Pergunta 5: Glicocorticoides comparado a não utilizar em paciente com COVID-19

Contexto: Devemos utilizar glicocorticoides no tratamento do paciente com COVID-19?

Bibliografia: Brenner et al., 2020; Crotty et al., 2020; Feng et al., 2020; Cruz et al., 2020; Gong et al., 2020; Heili-Frades et al., 2020; Li et al., 2020; Lu et al., 2020; Mo et al., 2020; Shang et al., 2020; Wang et al., 2020a; Wang et al., 2020b; Wang et al., 2020c; Wu et al., 2020a; Wu et al., 2020b; Xu et al., 2020; Zha et al., 2020.

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Quadro respiratório (necessidade de VM, tempo em VM, tempo em oxigenioterapia)

4	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	<p><u>Brenner et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva com 525 pacientes com IBD e COVID-19. Entre pacientes em uso de corticoides, 5/37 (14%) necessitaram VM. Entre estes, dos pacientes em uso de budesonida, 3/18 (17%) necessitaram VM.</p> <p>- Uso de corticoides associado com maior risco do desfecho combinado de Morte/VM/UTI: OR ajustado 6,87 (IC95% 2,30 – 20,51), p<0,001</p> <p><u>Feng et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva incluindo 476 pacientes. Progressão (necessidade de VM ou morte) sem diferença significativa com uso ou não de corticoides: 42/52 (80,8%) vs. 18/18 (100%), p = 0,054.</p> <p><u>Mo et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva com 155 pacientes, em análise multivariável aponta associação significativa entre uso de corticoide e pneumonia refratária (tempo para melhora radiológica e clínica > 10 dias): OR ajustado 2,232, IC95% 1,030 a 4,838. ^d</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	---	------------------------	------------



SÍRIO-LIBANÊS

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Alteração em exames laboratoriais

6	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	<p><u>Shang et al., 2020:</u> Pacientes que sobreviveram a Covid-19 grave que utilizaram corticoides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticoides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré tratamento. Pacientes com Covid-19 que evoluíram a óbito que utilizaram corticoides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Não houve diferença com significância estatística no pré e pós tratamento no grupo que não recebeu corticoides e entre os grupos que receberam e não receberam o medicamento</p> <p><u>Xu et al., 2020:</u> Estudo avaliou 113 (28% sintomas severos), dos quais 56,6% utilizaram corticoides. O tratamento com corticoides foi relacionado a tempo prolongado para clearance viral (15/37 pacientes com clearance precoce, 40,5% versus 49/76 com clearance tardio, 64,5%, p = 0,025; OR 1,38 (IC95% 0,52-3,65, p=0,519)</p> <p><u>Zha et al., 2020:</u> 11/31 pacientes com sintomas moderados receberam prednisolona (40 mg 1 a 2/dia por média de 5 dias). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados sobre carga viral ou clínicos (duração de sintomas, tempo hospitalização, comprometimento renal ou hepático) entre os pacientes que receberam e aqueles que não receberam corticoide</p> <p><u>Gong et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva com 34 pacientes, aponta tempo até negativação viral maior no grupo metilprednisolona do que no grupo que não recebeu metilprednisolona (29,11 ± 6,61 vs. 24,44 ± 5,21, p = 0,03).</p> <p><u>Cotty et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva com 289 pacientes, aponta que o uso de corticoides esteve</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	----------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	---	------------------------	------------

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							<p>associado com infecção subsequente durante a internação por COVID-19: 11/70 (15,7%) com corticoide vs. 5/219 (2,3%) sem corticoide, $p \leq 0,001$</p> <p><u>Wu et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva incluindo 1763 pacientes, 1514 casos graves e 249 casos críticos aponta que a mediana de linfócitos ($10^9/L$) permanece baixa com uso de glicocorticoides em ambos pacientes graves (0,8 [0,6 a 1,0] antes do uso vs. 0,8 [0,5 a 1,0] durante, $p=0,782$) e críticos (0,6 [0,5 a 1,0] antes do uso vs. 0,7 [0,4 a 1,0] durante, $p=0,214$). Uso de corticoides também esteve associado com aumento da glicose (mmol/L) em ambos pacientes graves (6,2 [5,3 a 7,7] antes do uso vs. 7,2 [5,9 a 9,0] durante, $p < 0,001$) e pacientes críticos (7,1 [5,9 a 8,8] antes do uso vs. (0,8 $10^9/L$ [0,5 a 1,0] durante, $p=0,782$)</p>		

Mortalidade

14	estudo observacional	grave ^a	grave ^{b,e}	não grave	grave ^c	nenhum	<p><u>Metanálise para medidas de efeito ajustadas, incluindo 4 estudos observacionais não aponta diferença significativa entre uso e não-uso de corticoides em pacientes hospitalizados (HR 1,15, IC95% 0,57 a 2,31, I² 82%).^f</u></p> <p>- Sem medida de efeito específica para alta dose de metilprednisolona: HR 0,91, IC95% 0,44 a 1,92, I² 80%.</p> <p>- Sem medida de efeito originalmente reportada em OR: HR 1,13, IC95% 0,76 a 2,80, I² 79%.</p> <p><u>Wu et al., 2020:</u> Em coorte retrospectiva com 201 pacientes com Covid-19, 62 (30,8%) receberam corticoides. Neste estudo, o uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRA (HR=0,38, IC95%: (0,20 – 0,72), p=0,003)</p> <p><u>Shang et al., 2020:</u> Em coorte retrospectiva com 416 pacientes internados por Covid-19, 51 faleceram. Destes, 84% receberam corticoides (metilprednisolona, acetato de prednisona e dexametasona)</p> <p><u>Li et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva onde 341/548 (62,2%) pacientes utilizaram corticoides sistêmicos durante internação, com duração média de 4 dia, média equivalente a 200 mg de prednisona).</p> <p>-A administração de altas doses de corticoides (≥1 mg/kg/d prednisona) foi fator de risco para mortalidade (HR 3,5; IC95% 1,8-6,9) durante a hospitalização</p> <p><u>Lu et al., 2020:</u> 151/244 (62%) receberam tratamento adjuvante com corticoides (equivalente a hidrocortisona: 100-800mg / d) por em média 8 dias. As disfunções de múltiplos órgãos foram mais comuns no grupo em uso de esteroide do que no grupo não esteroide.</p> <p>-Uso de corticoides não mostrou associação com aumento chance para mortalidade geral (OR: 1,05; IC 95%: 0,15 a 7,46).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	----------------------	--------------------	----------------------	-----------	--------------------	--------	---	---------------------	---------

						<p>- Comparando pacientes em uso de corticoide, versus os que não utilizaram, cada aumento de 10 mg de hidrocortisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado: 1,04; IC 95%: 1,01-1,07).</p> <p><u>Wang et al., 2020:</u> Em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticoides, 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticoide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73, 32,9% vs. 5/42, 11,9%, p = 0,013).</p> <p>-OR mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 – 9,427, p=0,308)</p> <p><u>Wang et al., 2020b:</u> Estudo com 46 pacientes contabilizou 2 mortes nos pacientes com tratamento com metilprednisolona e uma nos pacientes sem tratamento com metilprednisolona (p=0,714)</p> <p><u>Brenner et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva com 525 pacientes com IBD e COVID-19. Entre pacientes em uso de corticoides, 4/37 (11%) foram a óbito. Entre estes, dos pacientes em uso de budesonida, 1/18 (6%) foram a óbito.</p> <p>- OR ajustado para mortalidade com uso de corticoides: 11,62 (2,09 a 64,74), p = 0,005</p> <p><u>Feng et al., 2020:</u> Coorte retrospectiva incluindo 476 pacientes. Desfecho clínico em pacientes críticos significativamente diferente entre pacientes que receberam corticoides em comparação com os que não receberam (p=0,013): Morte: 21/52 (40,4%) vs. 8/18 (44,4%).</p> <p>- Progressão (necessidade de VM ou morte) sem diferença significativa com uso ou não de corticoides: 42/52 (80,8%) vs. 18/18 (100%), p = 0,054.</p> <p><u>Wang et al., 2020c:</u> Reanálise do estudo de coorte retrospectiva descrito por Li e col., 2020, incluindo 548 pacientes, analisando desfechos em 15 dias de</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>hospitalização. Regressão multivariada de Cox demonstrou um risco de morte em 15 dias de hospitalização menor com uso de glicocorticoide em baixa dose (<1mg/kg) ou não-uso de glicocorticoide em comparação com uso em alta dose (≥ 1mg/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não-uso vs. alta dose: HR 0,407, IC95% 0,194 a 0,855, $p = 0,018$ - Baixa dose vs. alta dose: HR 0,525, IC95% 0,305 a 0,904, $p=0,02$ <p><u>Crotty et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva com 289 pacientes, aponta que o uso de corticoides esteve associado com menor mortalidade hospitalar em comparação com os pacientes que não receberam (HR ajustado 0,333 (IC95% 0,142 a 0,783), $p = 0,012$).</p> <p><u>Cruz et al., 2020</u>: Corte retrospectiva incluindo 463 pacientes. Identificou mortalidade significativamente menor com uso de corticoides (dose equivalente a 1mg/kg/dia de metilprednisolona) em comparação com pacientes que não receberam corticoides: 13,9% vs. 23,9%,</p> <ul style="list-style-type: none"> - OR 0,51, IC95% 0,27 a 0,96, $p=0,044$. - Em análise multivariável: OR 0,34, IC95% 0,12 a 0,99, $p = 0,048$ - Em análise ajustada por escore de propensão: OR 0,19, IC95% 0,05 a 0,74, $p=0,016$ - RRR 0,42 (IC95% 0,048 a 0,65) - NNT 10 pacientes - Em pacientes com SDRA moderada a grave: 26,2% vs. 60%, OR 0,23, IC95% 0,08 a 0,71, $p = 0,014$ <p>Comparação entre pacientes que fizeram uso de corticoides em dose de 1mg/kg/dia vs. pulso não apresenta diferença significativa: 13,5% vs. 15,1%</p> <ul style="list-style-type: none"> - OR 0,88, IC95% 0,0449 a 1,726, $p = 0,710$ - RRR 0,10, IC95% -0,59 a 0,50 <p><u>Heili-Frades et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva incluindo 4.712 pacientes com COVID-19 na comunidade ou hospitalizados. 194 pacientes receberam dexametasona, destes, 37/194 (19,1%) foram a óbito. 1524 receberam metilprednisolona, sendo que 343/1524 (22,5%) morreram. Regressão logística univariável aponta associação significativa</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
							<p>entre uso de metilprednisolona e óbito (coef. β 0,5825; $p < 0,0001$), e não aponta associação significativa para dexametasona (coef. β 0,0814, $p = 0,722$). Em análise com algoritmo de inteligência artificial (rede neural) para identificar preditores de sobrevida, o uso de corticoides em combinação com outras drogas tem associação com maior sobrevida em pacientes em estado crítico.</p> <p><u>Wu et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva incluindo 1763 pacientes, 1514 casos graves e 249 casos críticos. Óbito em casos graves ocorreu em mais pacientes tratados com corticoides em comparação com não tratados: 83/531 (15,6) vs. 26/983 (2,6%), $p < 0,001$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modelo de Cox multivariável: HR 1,77, IC95% 1,08 a 2,89, $p = 0,023$ - Modelo de Cox com exposição tempo-dependente: HR 2,83, IC95% 1,72 a 4,64, $p < 0,001$ - Modelo de Cox tempo-dependente com IPTW: HR 1,43, IC95% 0,82 a 2,49, $p = 0,201$ - Modelo de Cox tempo-dependente com ajuste por escore de propensão: HR 1,55, IC95% 0,83 a 2,87, $p = 0,166$ <p>Em casos críticos, também foi observada uma proporção maior de óbitos em pacientes que usaram corticoides em comparação com os que não usaram, em todas as análises conduzidas: 70/159 (44%) vs. 14/90 (15,6%), $p < 0,001$</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modelo de Cox multivariável: HR 2,07, IC95% 1,08 a 3,98, $p = 0,028$ - Modelo de Cox com exposição tempo-dependente: HR 3,02, IC95% 1,59 a 5,73, $p = 0,001$ - Modelo de Cox tempo-dependente com IPTW: HR 3,34, IC95% 1,84 a 6,05, $p < 0,001$ - Modelo de Cox tempo-dependente com ajuste por escore de propensão: HR 2,90, IC95% 1,17 a 7,16, $p = 0,021$.⁹ 		

Admissão em UTI

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
6	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	<p><u>Wang et al., 2020</u>: Em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticoides, 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticoide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73, 32,9% vs. 5/42, 11,9%, p = 0,013)</p> <p>-OR mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 – 9,427, p=0,308)</p> <p><u>Wang et al., 2020b</u>: Em estudo avaliando 46 pacientes, o tempo de internação na UTI foi menor no grupo que recebeu metilprednisolona (8 dias [IIQ 6–9] vs. 15 dias [IIQ 9–19], p <0,001)</p> <p><u>Brenner et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva com 525 pacientes com IBD e COVID-19. Entre pacientes em uso de corticoides, 6/37 (16%) foram internados em UTI. Entre estes, dos pacientes em uso de budesonida, 3/18 (17%) foram internados em UTI.</p> <p><u>Heili-Frades et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva incluindo 4.712 pacientes com COVID-19 na comunidade ou hospitalizados. 194 pacientes receberam dexametasona, destes, 85/194 (43,8%) necessitaram de UTI. 1524 receberam metilprednisolona, sendo que 147/1524 (9,6%) necessitaram de UTI.</p> <p><u>Wu et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva incluindo 1763 pacientes, 1514 casos graves, dos quais, uma proporção significativamente maior de pacientes que foram tratados com corticoides progrediram para caso crítico (com internação em UTI) em comparação com os que não utilizaram: 149/531 (28,1%) vs. 104/983 (10,6%), p<0,001 ^h</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Tempo de internação hospitalar

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
6	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	<p><u>Shang et al., 2020</u>: Em coorte de 416 pacientes com Covid-19, observou-se que os dias de hospitalização (mediana [IIQ]) para uso de corticoides vs. não corticoides:</p> <p>-Sobreviventes comuns (corticoides vs. não corticoides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05.</p> <p>-Sobreviventes críticos (corticoides vs. não corticoides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05.</p> <p>-Óbitos (corticoides vs. não corticoides): Dias de hospitalização [(média(IIQ)): 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), respectivamente, p>0,05.</p> <p><u>Wang et al., 2020b</u>: Em estudo avaliando 46 pacientes, o tempo de hospitalização foi menor no grupo que recebeu metilprednisolona (14 dias [IIQ 11–16] vs. 22 dias [IIQ 18–26]; p<0,001)</p> <p><u>Feng et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva incluindo 476 pacientes. Tempo de internação (mediana [IIQ]) em pacientes com doença moderada ou severa maior em pacientes que receberam corticoides em comparação com os que não receberam: 22 (17-32), n=75 vs; 15 (11-22), n=331, p<0,001</p> <p><u>Wu et al., 2020</u>: Coorte retrospectiva incluindo 1763 pacientes, 1514 casos graves e 249 casos críticos. Entre casos graves, o tempo de internação foi significativamente maior nos pacientes tratados com corticoides em comparação com os que não receberam (15,2 [9,1-23,8] vs. 11,5 [6,9-17,8], p<0,001), mas entre casos críticos não foi observada diferença significativa (12,9 [5,1-21,9] vs. 15,6 [7,9-24,5], p=0,203).¹</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Explicações: a. Alto risco de viés; b. Alguns estudos mostram benefícios, outros riscos ou nulidade de efeito; c. Imprecisão gerada pela heterogeneidade dos dados; d. Fadel et al., 2020: Estudo quasi-experimental com implementação de protocolo de uso precoce de corticoides, incluindo 213 pacientes. Progressão para VM significativamente menos frequente após implementação do protocolo: 26/120 (21,7%) vs. 26/71 (36,6%), OR 0,47 (IC95% 0,25 – 0,92), $p=0,025$ e também para necessidade de ventilação mecânica total: 38/132 (28,8%) vs. 36/81 (38,3%), OR 0,51 (IC95% 0,28 a 0,90), $p=0,02$; e. Alta inconsistência estatística em metanálise ($I^2 >50\%$). f. Incluindo medidas de efeito dos estudos Crotty et al., 2020, Cruz et al., 2020, Li et al., 2020 e Wu et al., 2020; g. Fadel et al., 2020: Estudo quasi-experimental com implementação de protocolo de uso precoce de corticoides, incluindo 213 pacientes. Pacientes após início do protocolo apresentaram mortalidade significativamente menor que pacientes atendidos antes do protocolo: 18/132 (13,6%) vs. 21/81 (26,3%), OR 0,45 (IC95% 0,22 – 0,91), $p=0,024$; h. Fadel et al., 2020: Estudo quasi-experimental com implementação de protocolo de uso precoce de corticoides, incluindo 213 pacientes. Pacientes após início do protocolo apresentaram menor frequência de evolução para UTI do que pacientes atendidos antes do protocolo: 32/117 (27,3%) vs. 31/70 (44,3%), OR 0,47 (IC95% 0,25 – 0,88), $p=0,017$; i. Fadel et al., 2020: Estudo quasi-experimental com implementação de protocolo de uso precoce de corticoides, incluindo 213 pacientes. Tempo de internação significativamente menor em pacientes atendidos após implementação do protocolo em comparação com pacientes atendidos antes (mediana [IIQ]): 5 (3-7) vs. 8 (5-14), $p<0,001$. IBD, doença inflamatória intestinal; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%; IIQ, Intervalo Interquartil; PaO₂, Pressão parcial de Oxigênio; FiO₂, fração inspirada de O₂; PCR, Proteína C Reativa; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório; SpO₂, Saturação de Oxigênio; UTI, Unidade de Terapia Intensiva