



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS DE USO
CONTÍNUO E O IMPACTO NA MORTALIDADE EM PACIENTES
INFECTADOS POR SARS-CoV-2.

DOUTORANDO: Paulo Ernesto Geraldo

ORIENTAÇÃO: Prof. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral

CURITIBA

2023

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS DE USO
CONTÍNUO E O IMPACTO NA MORTALIDADE EM PACIENTES
INFECTADOS POR SARS-CoV-2.

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral

CURITIBA

2023

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Sônia Maria Magalhães da Silva – CRB 9/1191

G354m
2023

Geraldo, Paulo Ernesto
Medicamentos anti-inflamatórios esteroidais de uso contínuo e o impacto na mortalidade em pacientes infectados por SARS-CoV-2 / Paulo Ernesto Geraldo orientadora: Andrea Novais Moreno-Amaral. – 2023.
52 f. ; il. : 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2023
Bibliografia: f. 48-52

1. Anti-inflamatórios. 2. SARS-CoV-2. 3. Citocinas. 4. Hormônios adrenocórticos. 5. Ciências médicas. I. Amaral, Andréa Novais Moreno. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

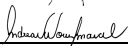
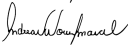
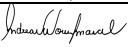
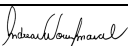
CDD. 20. ed. – 610



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos **25 dias do mês de agosto de 2023 às 15:00**, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese “**MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS DE USO CONTÍNUO E O IMPACTO NA MORTALIDADE EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV-2**” apresentado por **Paulo Ernesto Geraldo** para obtenção do título de Doutor; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral - Presidente	
Profa. Dra. Selene Elíbio Esposito - (PUCPR)	
Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze - (PUCPR)	
Profa. Dra. Ana Carolina Lima Frade Gomes - (UniSalesiano)	
Profa. Dra. Milena Araújo Tonon Corrêa - (UniSalesiano)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral

Conceito: APROVADO

Profa. Dra. Selene Elíbio Esposito

Conceito: APROVADO

Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Conceito: APROVADO

Profa. Dra. Ana Carolina Lima Frade Gomes

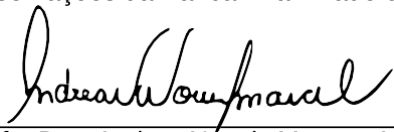
Conceito: APROVADO

Profa. Dra. Milena Araújo Tonon Corrêa

Conceito: APROVADO

Parecer Final: APROVADO

Observações da Banca Examinadora:



Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral
Presidente da Banca Examinadora



Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

Dedico esse trabalho a todas as pessoas que me apoiaram durante esse processo com a certeza de que estarão presentes em todas minhas próximas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder saúde e força para superar as dificuldades.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração por me proporcionarem a oportunidade de enxergar um horizonte superior, repleto de confiança no mérito e ética presentes neste lugar.

A minha orientadora pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a estudar e seguir em frente mesmo em meio às adversidades.

A minha família pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

E a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, minha profunda gratidão!

FOLHA INFORMATIVA

A tese foi elaborada seguindo a normatização estabelecida por Vancouver. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Anemia e Inflamação Renal (LabAIRe), localizado no Laboratório Experimental Multiusuário (LEM) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Declaramos que não há conflitos de interesse na realização da presente tese.

LISTA DE FIGURAS

Figura1: Estrutura viral do coronavírus.....	15
Figura 2: Tempestade de citocinas.....	17
Figura 3: Risco de óbito independente em indivíduos que faziam uso contínuo de corticoides.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Fatores associados a probabilidade de óbito na população estudada	35
Tabela 2: Corticoides de uso contínuo e prévio a infecção por SARS-CoV-2.....	36
Tabela 3: Características demográficas e clínicas da população estudada.....	37
Tabela 4: Relação de eventos adversos e óbito na população estudada.....	38
Tabela 5: Uso contínuo de corticoides e a relação com mediadores inflamatórios.....	40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE2/ECA2: *Angiotensin-Converting Enzyme 2* / Enzima conversora de angiotensina 2

AGI: Inibidores das enzimas alfa glicosidases

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

AR: Artrite reumatoide

BRA: Bloqueadores de receptores de angiotensina

CCL2: do inglês *chemokine (C-C motif) ligand 2*

CCL3: do inglês *chemokine (C-C motif) ligand 3*

CCL-5: do inglês *chemokine (C-C motif) ligand 5*

CNI: Inibidores de calcineurina

COX: Enzima ciclooxygenase

CS: Corticoides

CXCL10: do inglês *C-X-C motif chemokine ligand 10*

DCV: Doenças cardiovasculares

DMARDs: Medicamentos antirreumáticos modificadores da doença

DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

DPP-4i: Inibidores da dipeptidil peptidase 4

ERO: Espécie reativa de oxigênio

G-CSF: Fator estimulador de colônia de granulócitos (do inglês *Granulocyte colony stimulating factor*)

GLP-1RA: Agonistas do receptor peptídeo-1 do tipo glucagon

GM-CSF: Fator estimulador de colônia de granulócitos (do inglês *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

GR: Receptor de glicocorticoide

HSP 90: do inglês *heat shock protein 90*

ICS: corticoides inalatórios

IFN- γ : Interferon gama

IL-10: Interleucina 10

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-2: Interleucina 2

IL-6: Interleucina 6

IL-7: Interleucina 7

IP-10: Proteína 10 kD induzida por interferon gamma (do inglês *Interferon gamma-induced protein 10*)

IQR: Intervalo interquartil

IRF: Regulador de interferon do inglês *Interferon regulatory factors*

ISPs: Pacientes imunossuprimidos

LabAIRE: Laboratório de Pesquisa em Anemia e Imunologia.

MCP1: Proteína quimioatraente de monócitos I (do inglês *Monocyte chemoattractant protein-1*)

MERS: Síndrome respiratória do Oriente Médio (do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*)

MIP1 α : Proteína inflamatória de macrófago alfa (do inglês *Macrophage inflammatory protein-1 alpha*)

NLR: Receptores do tipo NOD do inglês *Nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors*

OMS: Organização Mundial da Saúde.

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês *Polymerase Chain Reaction*)

PRR/RRP: *Pattern Recognition Receptors* / Receptores de Reconhecimento de Padrões

RBD: Domínios de ligação ao receptor do inglês *Receptor-Binding Domain*

RIG-I (RLR): Receptores do tipo RIG do inglês *Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors*

ROC: Curva Característica de Operação do Receptor do inglês *Receiver Operating Characteristic Curve*.

SARS CoV: Síndrome respiratória aguda grave (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*)

SARS-CoV-2: Síndrome respiratória aguda grave (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

SDR: Síndrome do desconforto respiratório

SGLT-2i: Inibidores do cotransporter-2 de glicose sódica

SSTII: Tubo separador de soro

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDZ: Tiazolidinedionas

TEV: Tromboembolismo venoso

TH1: Linfócito T auxiliador 1 do inglês *T helper 1*

TLR7: do inglês *Toll Like Receptor 7*

TLR8: do inglês *Toll Like Receptor 8*

TMPRSS2: Protease Transmembrana Serina 2

TNF: Fator de Necrose Tumoral (do inglês *Tumor necrosis factor*)

WHCV: do inglês *WH-Human 1 coronavirus*

RESUMO

Introdução: Durante a infecção por SARS-CoV-2, a ativação do sistema imune foi caracterizada por alta secreção de citocinas em resposta à infecção. A partir dessa observação, o uso de dexametasona foi amplamente difundido em pacientes com COVID-19. Entretanto, foi também descrito que o risco relativo de complicações na COVID-19 foi maior em pacientes com comorbidades como diabetes, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, entre outras. Levanta-se a questão se o uso contínuo de anti-inflamatórios para tratamento de algumas dessas comorbidades pode ser um fator no agravamento da COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a interferência do uso de anti-inflamatórios esteroidais de uso contínuo prévio a infecção por SARS-CoV-2 nos níveis de citocinas e na mortalidade de pacientes internados com COVID-19. **Metodologia:** Pacientes internados com COVID-19 moderada a grave, que aceitaram participar do estudo, foram incluídos no período de março de 2020 a setembro de 2021. Dados clínicos foram obtidos dos prontuários dos pacientes. Amostras de sangue foram coletadas a cada 72h dos pacientes incluídos e as citocinas foram quantificadas usando kits de ELISA disponíveis comercialmente para TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4 e IL-10. **Resultados:** Maior probabilidade de óbito foi associado à idade ≥ 65 (4,54 [3,3 – 6,24]), hipertensão arterial sistêmica (2,65 [1,93 – 3,63]), diabetes (1,82 [1,31 – 2,53]), maior tempo de sintomas antes da admissão hospitalar (2,11 [1,55 – 2,87]) e o uso de corticoide prévio à internação (3,47 [1,72 – 6,98]). A prednisona de uso contínuo anterior a internação foi o medicamento mais utilizado pelos pacientes (36,4%) seguido da beclometasona e budenosida (ambos 12,1%). Entre aqueles que faziam uso contínuo de corticoides foi observada significância com insuficiência cardíaca ($p < 0.031$) e doenças pulmonares, como asma ($p < 0,001$) e DPOC ($p < 0,004$). O uso de corticoides prévio foi significativamente associado à probabilidade de óbito (3,47 [1,72 – 6,98]), bem como com o uso de droga vasoativa durante o internamento (2,11 [1,05 – 4,24]). Foi observado um aumento significativo das citocinas IFN- γ e TNF- α tanto na primeira amostra ($p < 0.015$ e $p < 0,038$) coletada na admissão do paciente como na última coleta ($p < 0,001$ e 0,004) mais próxima do desfecho em indivíduos em uso contínuo de corticoides em relação aos que não faziam uso de corticoides. **Conclusão:** Pudemos concluir que a corticoterapia prévia utilizada para o tratamento de doenças crônicas anteriores foi associada a mortalidade de pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, tempestade de citocinas, anti-inflamatórios, corticoides, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: During SARS-CoV-2 infection, immune system activation was characterized by high secretion of cytokines in response to the infection. From this observation, the use of dexamethasone has become widespread in patients with COVID-19. However, it was also described that the relative risk of complications in COVID-19 was higher in patients with comorbidities such as diabetes, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma, among others. The question arises whether the continued use of anti-inflammatory drugs to treat some of these comorbidities could be a factor in the worsening of COVID-19. **Objective:** To evaluate the interference of the use of continuous steroidal anti-inflammatory drugs prior to SARS-CoV-2 infection on cytokine levels and mortality of patients hospitalized with COVID-19. **Methodology:** Patients hospitalized with moderate to severe COVID-19, who agreed to participate in the study, were included from March 2020 to September 2021. Clinical data were obtained from the patient's medical records. Blood samples were collected every 72h from the included patients, and cytokines were quantified using commercially available ELISA kits for TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-4, and IL-10. **Results:** Higher probability of death was associated with age ≥ 65 (4.54 [3.3 – 6.24]), systemic arterial hypertension (2.65 [1.93 - 3.63]), diabetes (1.82 [1.31 – 2.53]), longer duration of symptoms before hospital admission (2.11 [1.55 – 2.87]) and use of corticosteroids prior to hospitalization (3.47 [1.72 – 6.98]). Prednisone for continuous use prior to hospitalization was the drug most used by patients (36.4%), followed by beclomethasone and budesonide (both 12.1%). Among those who made continuous use of corticosteroids, significance was observed with heart failure ($p < 0.031$) and lung failure, such as asthma ($p < 0.001$) and chronic obstructive pulmonary disease ($p < 0.004$). Previous use of corticosteroids was significantly associated with the probability of death (3.47 [1.72 – 6.98]), as well as with the use of vasoactive drugs during hospitalization (2.11 [1.05 – 4.24]). A significant increase in IFN- γ and TNF- α cytokines was observed both in the first sample ($p < 0.015$ and $p < 0.038$) collected at patient admission and in the last collection ($p < 0.001$ and 0.004) closer to the outcome in individuals using continuous use of corticosteroids compared to those who did not use corticosteroids. **Conclusion:** We were able to conclude that previous corticosteroid therapy used for treating previous chronic diseases was associated with mortality in patients with COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, cytokine storm, anti-inflammatories, corticosteroids, treatment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
4. OBJETIVO GERAL.....	31
4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5. MÉTODOS.....	32
6. RESULTADOS.....	35
7. DISCUSSÃO.....	41
8. CONCLUSÃO.....	46
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
10. REFERÊNCIAS.....	48

1. INTRODUÇÃO

Ao longo da pandemia pela doença COVID-19, foi possível identificar que a mesma não se tratava somente de uma doença com dano pulmonar, e sim de uma doença sistêmica resultante de uma resposta inflamatória generalizada, e que afetava diversos órgãos (1). A resposta imune inata e adaptativa ativada pelo SARS-CoV-2 leva à uma resposta inflamatória exacerbada, descrita como síndrome de tempestade de citocina (STC) (2).

A STC é caracterizada pela liberação inadequada e exagerada de citocinas inflamatórias específicas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 1 (IL-1), a IL-6 e o interferon gama (IFN- γ). Estas citocinas inflamatórias, quando liberadas em grandes quantidades, criam um ciclo vicioso que desencadeia a destruição do tecido pulmonar e a morte celular, causando a disfunção orgânica e a síndrome respiratória aguda grave (SARS), que é a principal causa de morte nos pacientes gravemente acometidos pelo SARS-CoV-2 (1).

Pacientes hospitalizados com COVID-19 grave apresentam níveis elevados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF, CXCL10, MCP1 e MIP1 α no soro (3). Entre os níveis elevados de mediadores inflamatórios em pacientes com COVID-19, os níveis sanguíneos de IL-6 são visivelmente maiores em não sobreviventes em comparação com sobreviventes e prediz a necessidade de ventilação mecânica (4).

Doenças pré-existentes como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas e pulmonares podem agravar o prognóstico de pacientes com COVID-19 (5). Adultos com idade avançada e outras comorbidades são particularmente mais suscetíveis, em comparação com outros indivíduos, e tem maior mortalidade (6). O uso de certos medicamentos de uso crônicos também foi sugerido como um fator de risco que influencia no prognóstico COVID-19 (7).

O uso de corticoides (CS) foi considerado uma opção terapêutica para infecções por outros coronavírus além do COVID-19 (8). A atividade imunossupressora desses medicamentos é importante para interromper ou retardar a progressão da pneumonia e é eficaz no tratamento da síndrome do desconforto respiratório, além de desempenhar um papel anti-inflamatório sistêmico. Porém, a resistência aos glicocorticoides pode levar a um estado pró inflamatório de baixo grau e a uma hiper-reatividade imune, além de conferir maior suscetibilidade a infecções (9). Desta forma, o uso crônico de CS sistêmicos pode piorar o prognóstico da COVID-19 ao suprimir a resposta imune e permitir a replicação do vírus, enquanto o uso de corticoides na fase de hiperinflamação da doença de COVID-19 pode prevenir a falência de múltiplos órgãos e a dificuldade respiratória na síndrome aguda (7). Estudos atuais, embora inconclusivos, sugerem aumento das taxas de mortalidade bem como complicações da terapia com os CS (10,11).

2. JUSTIFICATIVA

Os medicamentos corticoides são essenciais para o tratamento de várias doenças crônicas. Pacientes com comorbidades tem um pior prognóstico quando comparado àqueles sem nenhuma condição crônica por apresentarem imunodeficiência e ou imunossupressão.

O uso de corticoides está associado a efeitos imunomodulatórios, podendo modular a resposta inflamatória e reduzir a cascata de citocinas pró-inflamatórias, como a tempestade de citocinas observada em alguns pacientes graves com COVID-19. Portanto, entender essa relação fornecerá evidências clínicas para orientar a terapia medicamentosa e melhorar o prognóstico desses pacientes.

Deste modo, este trabalho se faz necessário para analisar a influência do uso contínuo e prévio de medicamentos esteroidais em paciente com COVID-19 nos níveis de citocinas, avaliando essa relação com o desfecho clínico destes pacientes.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 SARS-CoV-2 e COVID-19

3.1.1 Histórico

Uma doença respiratória grave foi relatada em 26 de dezembro de 2019 em Wuhan, na província de Hubei, na China. Investigações epidemiológicas do Centro de Controle e Prevenção de Doenças de Wuhan revelaram que o paciente trabalhava em um mercado local de frutos do mar (12). O patógeno SARS-CoV-2 foi identificado por hospitais locais usando um mecanismo de vigilância para "pneumonia de etiologia desconhecida", que foi estabelecido na sequência do surto de SARS, com o objetivo de permitir a identificação oportuna de novos patógenos (13). Os dois primeiros, Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 1 (SARS-CoV-1) e Coronavírus Relacionado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), causaram surtos em 2002 e 2012, respectivamente, com altas taxas de letalidade (14). Em 25 de janeiro de 2020, pelo menos 1.975 casos foram notificados desde que o primeiro paciente foi hospitalizado. Dados publicados de sequenciamento de RNA metagenômico de uma amostra de fluido de lavagem broncoalveolar do paciente, identificou uma nova cepa de vírus de RNA da família Coronaviridae, que foi designada coronavírus 'WH-Human 1' (WHCV), e foi referida como '2019-nCoV'. Neste mesmo estudo foi apontado que os morcegos são um possível hospedeiro para o reservatório viral do WHCV. No entanto, como uma variedade de espécies animais estavam à venda no mercado quando a doença foi relatada pela primeira vez, o autor aponta que mais estudos seriam necessários para determinar o reservatório e quaisquer hospedeiros intermediários de WHCV (12).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Preocupação Internacional em relação ao COVID-19 em 30 de janeiro de 2020 e posteriormente, declarou uma pandemia em 11 de março de 2020. Em 29 de maio de 2021,

mais de 169 milhões de casos foram confirmados, com mais de 3,52 milhões de mortes confirmadas atribuídas ao COVID-19, tornando-se uma das pandemias mais mortais da história (15).

O genoma do coronavírus é composto por aproximadamente 30.000 nucleotídeos. Codifica quatro proteínas estruturais, proteína Nucleocapsídeo (N), proteína de membrana (M), proteína Spike (S) e proteína Envelope (E) e várias proteínas não estruturais (nsp) (Figura 1).

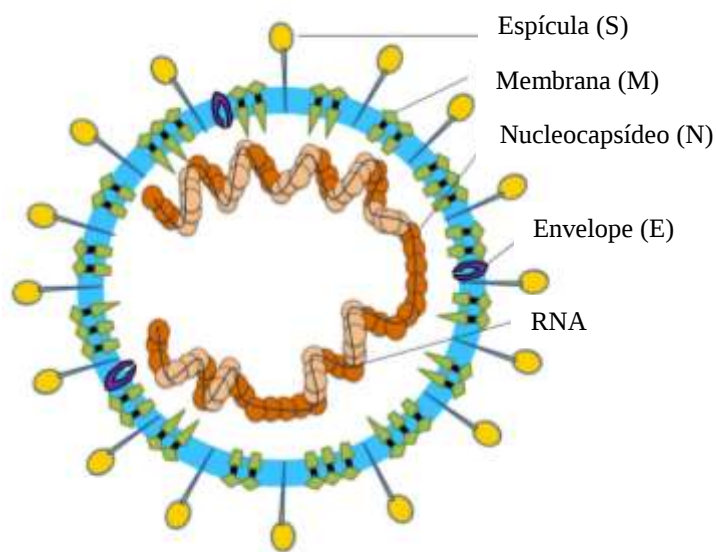


Figura 1. Partícula de coronavírus. O vírion tem um nucleocapsídeo composto de RNA genômico e proteína do nucleocapsídeo fosforilado (N), que está inserido dentro de bicamadas de fosfolipídios e coberto pela glicoproteína espícula (S). A proteína da membrana (M) (uma glicoproteína transmembrana do tipo III) e a proteína do envelope (E) estão localizadas entre as proteínas S no envelope do vírus (12). Fonte: Adaptado de Li *et al.*, 2020.

O capsídeo é o invólucro da proteína, contendo internamente o capsídeo nuclear ou proteína N que está ligada ao RNA viral de fita única positiva, que permite ao vírus infectar células humanas e utilizar a maquinaria de síntese proteica como uma fábrica de novos vírus. A proteína N reveste o genoma do RNA viral, que desempenha um papel vital em sua replicação e transcrição.

3.1.2 Fisiopatologia

A primeira etapa da infecção é a ligação do vírus a uma célula hospedeira por meio de seu receptor-alvo. Trabalhos anteriores sobre SARS-CoV demonstraram que este vírus tem como alvo principal as células epiteliais das vias aéreas, células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos no pulmão, todos os quais expressam o receptor alvo da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) usado pelo SARS-CoV (16). A proteína S tem dois domínios de ligação ao receptor (RBD), chamados de S1 e S2. Esses domínios são usados para se ligar aos receptores ACE2, permitindo que o vírion penetre eventualmente nas células humanas por um processo conhecido como endocitose (17,18). A protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) efetiva a invasão viral por meio da clivagem do envelope e do nucleocapsídeo. Uma vez no interior das células humanas, a replicação viral gera proteínas derivadas do código genético do SARS-CoV-2, nas quais, em sua grande maioria, causam reações imunomediadas, de grande intensidade ao hospedeiro (19).

Os coronavírus são vírus de RNA de sentido positivo, não segmentados, que pertence à família Coronaviridae e ordem Nidovirales e são amplamente distribuídos entre humanos e mamíferos (20). Durante as infecções virais, após os vírus entrarem nas células hospedeiras, eles são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrões (PRR), como receptores Toll-like (TLR), receptores RIG-I-like (RLR), NOD-like (NLR), entre outros (21). Após a ligação, os PRR recrutam proteínas adaptadoras que ativam fatores de transcrição a jusante cruciais, incluindo fator regulador de interferon (IRF), NF- κ B e AP-1, resultando na produção dos Interferons antivirais Tipo I e III e diferentes citocinas (22) (Figura 2).

Essa condição aumenta a capacidade do vírus de se multiplicar que, por sua vez, como consequência, aumenta os efeitos colaterais associados.

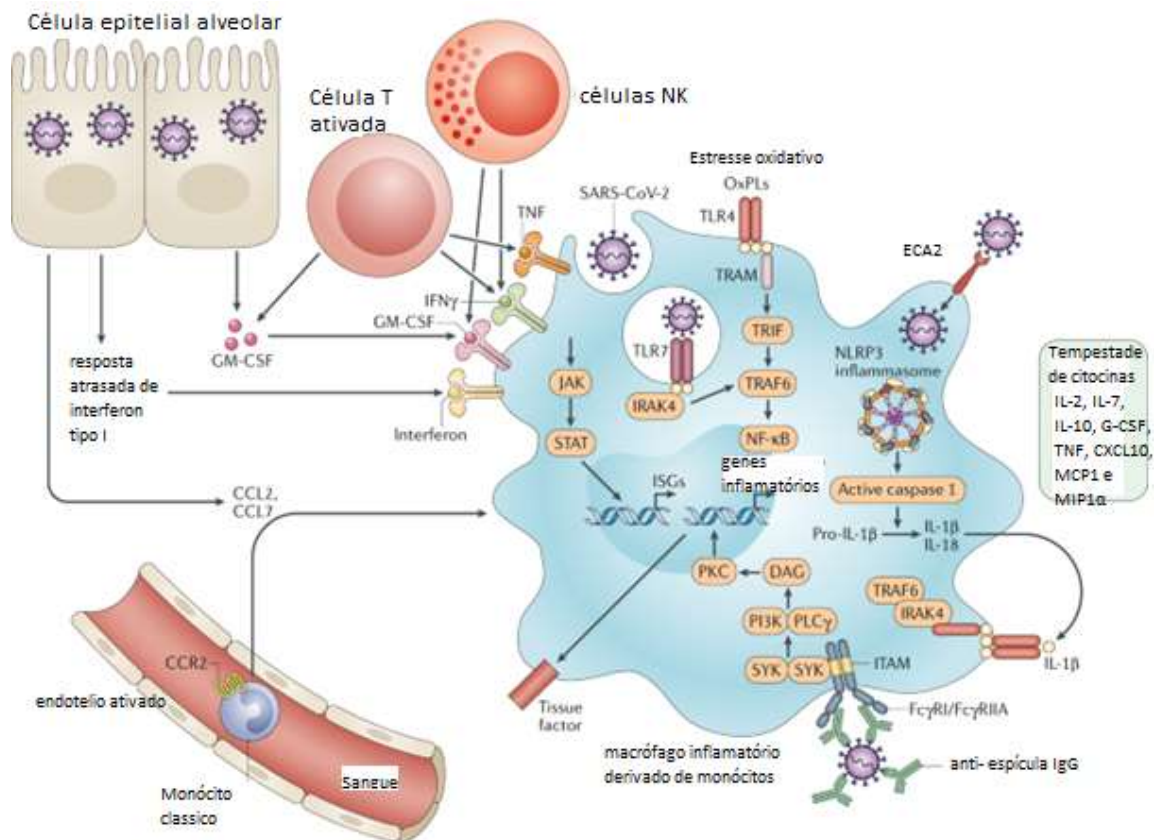


Figura 2. Vários mecanismos contribuem para a hiperativação de macrófagos derivados de monócitos que é observada em pacientes com COVID-19 causando a tempestade de citocinas (23). Fonte: Adaptado de Merad M & Martin JC, 2020.

3.1.3 Imunologia

Uma onda de inflamação local se segue, denominada tempestade de citocinas, envolve o aumento de uma série de citocinas incluindo interleucina-1 (IL-1), IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 e outras quimiocinas (1). Essas citocinas e quimiocinas inflamatórias então recrutam mais células imunes inatas (monócitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células NK) e ativam células imunes adaptativas (células T CD4⁺ e CD8⁺) dos tecidos periféricos para produzir citocinas inflamatórias sustentadas como IL-15, IFN- γ e TNF- α , que induzem mielopoiese e granulopoiese de emergência que agravam ainda mais o dano pulmonar e epitelial (24). O sistema imunorregulador do hospedeiro geralmente é capaz de reter e ajustar a inflamação protetora a um nível apropriado. Células reguladoras como Linfócitos T reguladores (Treg), podem produzir citocinas reguladoras como IL-10 e fator de crescimento

tumoral- β para antagonizar respostas imunes superativadas (1). No entanto, condições inflamatórias agressivas não podem ser acalmadas pela capacidade natural do sistema regulador. Além disso, pesquisas mostraram que uma resposta imune inadequada ocorre com mais frequência em pacientes com certas doenças ou outras doenças, como diabetes, doenças cardíacas e renais (25).

A análise *post mortem* de pacientes com COVID-19 mostra infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais dominados por linfócitos no pulmão e linfopenia grave com células T hiperativadas no sangue periférico. Além disso, os pacientes com COVID-19 têm níveis mais baixos de células T reguladoras, que são mais diminuídos em casos graves (22). Pacientes hospitalizados com COVID-19 grave apresentam níveis elevados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF, CXCL10, MCP1 e MIP1 α no soro, sugerindo que COVID-19 grave é uma doença induzida por uma tempestade de liberação de citocinas (23). Entre os níveis elevados de mediadores inflamatórios em pacientes com COVID-19, os níveis sanguíneos de IL-6 são visivelmente maiores em não sobreviventes em comparação com sobreviventes e predizem a necessidade de ventilação mecânica (1).

3.1.4 Transmissão e prevenção

Como os outros coronavírus respiratórios, SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por aspiração de gotículas exaladas de pacientes contaminados, com uma possível, mas não comprovada, rota de transmissão fecal-oral (24). Na infecção, o período médio de incubação é de aproximadamente 4-5 dias antes do início dos sintomas, com 97,5% dos pacientes sintomáticos desenvolvendo sintomas em 11,5 dias (25).

A única forma de prevenção ao COVID-19 é estar bem-informado sobre o vírus COVID-19 e evitar a exposição ao vírus. Desta forma, as pessoas são aconselhadas a lavar bem as mãos, utilizar álcool em gel e manter o distanciamento social. O benefício do uso de

máscaras para a população geral reduz, substancialmente, a transmissão viral. As máscaras evitam que pessoas infectadas exponham outras ao SARS-CoV-2, bloqueando a exalação de gotículas contendo vírus no ar (26).

3.1.5 Tratamento

Muitas especulações sobre tratamentos medicamentosos surgiram ao longo da pandemia sem a comprovação de eficácia apoiadas em estudos adequados. Algumas estratégias foram baseadas na estratificação de risco que norteavam a conduta clínica, direcionando os pacientes conforme sua condição clínica no momento da internação, com o intuito de otimizar a logística hospitalar. As intervenções farmacológicas tendem a minimizar as complicações já conhecidas da COVID-19, como o uso de anticoagulantes para evitar tromboembolismo venoso (26) e o uso de CS como a dexametasona para minimizar o processo inflamatório (4).

Estudos recentes sobre a patogênese do SARS-CoV-2 impactaram grandemente no desenvolvimento de vacinas e nas estratégias terapêuticas contra o COVID-19. Diferentes estratégias de terapia com agentes antivirais, terapias de anticorpos neutralizantes, inibidores de Janus quinase (JAK) têm sido utilizadas e, em muitos casos, a terapia combinada mostrou-se mais vantajosa comparada ao tratamento único. Após vários ensaios clínicos randomizados, os CS demonstraram ser capazes de melhorar a sobrevida em casos graves de COVID-19 (27). No entanto, o tamanho do efeito, o regime terapêutico ideal e a seleção dos pacientes com maior probabilidade de se beneficiar são fatores que ainda precisam ser avaliados (28).

3.1.6 Mortalidade

Os estudos atuais, embora inconclusivos, sugerem aumento das taxas de mortalidade e infecção secundária em influenza, diminuição da depuração de SARS-CoV e MERS-COV e complicações da terapia com CS (10,11). O uso de CS foi considerado uma opção terapêutica para outros coronavírus além do COVID-19. Na SARS, a hidrocortisona foi usada em um grupo de pacientes sem comorbidades ou evidência de insuficiência respiratória e início recente dos sintomas pelo SARS-CoV. Houve evidência de alargamento da fase de replicação viral, com RNA detectável no plasma em 12 dias para aqueles que usaram hidrocortisona versus 8 dias para o placebo (29). No MERS-CoV, a hidrocortisona foi usada em pacientes considerados críticos e, a persistência de RNA viral detectável no plasma também foi observada. A corticoterapia não foi associada à mortalidade mais alta, mas a maioria dos estudos obtiveram resultados inconclusivos quanto ao grau de recomendação para seu uso, com uma pequena porcentagem de estudos com resultados insatisfatórios (30).

Pacientes com doenças autoimunes apresentam uma maior suscetibilidade a infecções, porém a imunossupressão, por si só, não é um fator de risco significativo de hospitalização e mortalidade por COVID-19 (5,6). A interrupção da imunossupressão e a consequente agudização da doença autoimune acarretam uma disfunção imune que compromete os mecanismos de controle viral, com consequente facilitação da “tempestade de citocinas” causada pelo SARS-CoV-2 (31). O potente efeito imunossupressor da corticoterapia e a linfopenia resultante aumentam a suscetibilidade a infecções secundárias, consideradas oportunistas. Este risco parece ser determinado, não só pela dose, mas também pela duração do tratamento e pela doença de base (9).

Outras pesquisas também sugerem que a obesidade pode estar associada a um maior risco de complicações graves da COVID-19. Estudos têm mostrado que pacientes obesos

têm maior probabilidade de desenvolver Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), que está associada a taxas de mortalidade mais altas. Além disso, a obesidade foi associada a maior probabilidade de necessidade de ventilação mecânica, que também está associada a taxas de mortalidade mais altas. Ainda não está claro se a obesidade aumenta o risco de infecção ou se a obesidade em si é um fator independente de risco para a mortalidade na COVID-19 (32).

3.2 Anti-inflamatórios esteroidais

3.2.1 Mecanismo de ação

Os CS são produzidos a partir do córtex da adrenal e são classificados em mineralocorticoides e glicocorticoides, que estão envolvidos em várias atividades fisiológicas, dentre elas, a regulação da inflamação e a resposta imune (33). Os glicocorticoides são substâncias sintéticas que simulam o efeito do hormônio cortisol. O fármaco, livre no plasma ou fluido intersticial, penetra na célula e se liga ao receptor citoplasmático, onde interage com o complexo receptor + HSP 90 para ser transportado ao núcleo. Após a ligação, ele se dissocia da HSP 90 e o complexo receptor-ligante é transportado ativamente para o núcleo, onde interage com o DNA, como a maioria dos hormônios (34). Desta forma, ocorrem mudanças na transcrição de certos genes, inibindo alguns e estimulando outros, induzindo a síntese de proteínas anti-inflamatórias e outras proteínas que atuam no metabolismo sistêmico (34). Um dos efeitos importantes dessa classe de drogas é sua capacidade anti-inflamatória e imunossupressora, reduzindo radicalmente as manifestações da inflamação por meio de efeitos de inibição da COX e na concentração, distribuição, função e quimiotaxia de leucócitos periféricos, além dos efeitos supressores nas quimiocinas inflamatórias e outros mediadores lipídicos e glicolipídicos da inflamação (35).

Doenças pré-existentes como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas e pulmonares podem agravar o prognóstico de pacientes com COVID-19 (35). Adultos com idade avançada e outras comorbidades são particularmente mais suscetíveis, em comparação com as populações em geral, e tem maior mortalidade (36). Estudos revelaram que doenças crônicas foram muito mais frequentes entre pacientes falecidos do que entre pacientes recuperados e que, pacientes com idade avançada e hipertensão, estavam em uma condição crítica na admissão e progrediram rapidamente até a morte dentro de duas a três semanas após o início da doença (37).

3.2.2 Uso contínuo de CS e Imunossupressão

Os CS são os principais fármacos imunossupressores utilizados nas formas agudas de várias doenças como as autoimunes. Além do seu efeito anti-inflamatório, tem papel importante na reversão da insuficiência suprarrenal relativa e resistência aos glicocorticoides que se verifica nas doenças inflamatórias crônicas. A resistência aos glicocorticoides pode levar a um estado pró inflamatório de baixo grau e a uma hiper-reatividade imune, além de conferir alguma suscetibilidade acrescida a infecções (29).

A atividade imunossupressora desses medicamentos é importante para interromper ou retardar a progressão da pneumonia e é eficaz no tratamento da síndrome do desconforto respiratório, além de desempenhar um papel anti-inflamatório para reduzir a inflamação sistêmica, diminuir o fluido exsudativo no tecido pulmonar, promover a absorção e prevenir danos alveolares difusos adicionais, o que pode aliviar a hipoxemia e proteger efetivamente o pulmão para prevenir a progressão da insuficiência respiratória. Também pode induzir uma diminuição da temperatura corporal e ajudar a aliviar os sintomas de hipertermia (37). Independentemente dos benefícios associados ao uso de CS, as complicações induzidas pelo

tratamento, como hiperglicemia e infecção secundária por fungos e bactérias, devem ser consideradas.

Diversos estudos apontam a prednisona como tratamento para várias doenças crônicas tendo sido demonstrado o benefício no tratamento de pacientes com doenças inflamatórias (38) bem como a eficácia clínica em doenças autoimunes (31). Tanto a prednisona quanto o deflazacorte em doses moderadas são rapidamente eficazes na redução dos sintomas e na atividade da artrite reumatoide (AR) e outras condições inflamatórias (39). Em contraponto, baixas doses de prednisona desempenham o mesmo papel que os anti-inflamatórios não esteroidais ou inibidores da COX-2 com melhores efeitos anti-inflamatórios e com menos efeitos colaterais e gastos. Ainda, é possível que, com baixas doses de prednisona tem se o aumento de efeitos de outros DMARDs (medicamentos antirreumáticos modificadores da doença), incluindo agentes anti-TNF (40).

Os corticoides, incluindo a prednisona, são amplamente utilizados como adjuvante para o tratamento da dor em pacientes com câncer e podem ser eficazes no tratamento da dor óssea e neuropática, quando administrado concomitante com outros analgésicos e opioides (41). Corroborando com o embasamento da utilização de corticoides na prática clínica foi publicada uma revisão sobre a biodisponibilidade e a farmacocinética da prednisona em voluntários saudáveis e em pacientes com diferentes estados das doenças respiratórias, doenças hepáticas e doença renal (42). Em uma análise retrospectiva com 1.548.945 pacientes com idade entre 18 e 64 anos foram avaliados os resultados adversos do uso de CS a curto prazo em 327.452 pacientes que receberam pelo menos uma prescrição ambulatorial de CS orais com menos de 30 dias de duração entre 2011 e 2014. O CS oral comumente prescrito era uma a metilprednisolona durante seis dias. Os eventos adversos foram definidos como ocorrendo dentro de 31 a 90 dias a partir do início da droga. Os resultados adversos

associados com a corticoterapia de curto prazo foram sepse, tromboembolismo venoso (TEV) e fratura (43).

Em um estudo longitudinal com 87.794 adultos diagnosticados com pelo menos 1 de 6 doenças inflamatórias imunomediadas comuns, foi quantificado os riscos dependentes da dose de glicocorticóides orais de todas as causas e tipos específicos de doenças cardiovasculares (DCV), levando em consideração as mudanças na medicação prescrita ao longo do tempo. Em 1 ano, o risco cumulativo de DCV por todas as causas aumentou de 1,5% durante os períodos sem medicação, passando por 3,8% para uma dose diária equivalente a prednisolona < 5 mg, para 9,1% para períodos com uma dose diária de 25,0 mg. Foi encontrado fortes aumentos dependentes da dose nos perigos de todas as causas de DCV, doenças ateroscleróticas, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e aneurisma da aorta abdominal, independentemente da doença imunomediada subjacente, sua atividade e duração. O perfil de risco cardiovascular dos pacientes mostrou alta prevalência de fatores de risco modificáveis, incluindo tabagismo (24,2% dos pacientes), IMC ≥ 30 kg/m² (24,5%) e hipertensão (25,1%).

No entanto, os dados também mostraram que, embora o uso de glicocorticóides a longo prazo seja associado ao aumento do risco de DCV, o risco é menor em usuários que usam baixas doses a longo prazo e que não houve aumento significativo do risco para usuários que usaram baixas doses (inferiores a 5 mg/dia) por menos de 6 meses. Estes resultados sugerem que, embora o uso de glicocorticóides a longo prazo seja associado ao aumento do risco de DCV, o risco pode ser reduzido com o uso apropriado de baixas doses de glicocorticóides. Além disso, os usuários que usavam glicocorticóides por menos de 6 meses não apresentam aumento significativo do risco de DCV (44).

Em um caso-controle foi abordado especificamente o risco de DCV e eventos cerebrovasculares associados ao tratamento com glicocorticóides orais. Em uma coorte de

pacientes recebendo glicocorticóides por via oral tiveram um risco 25% maior de doença cardiovascular do que pacientes com glicocorticóides não orais e não sistêmicos. O uso de CS orais foi maior para pacientes com insuficiência cardíaca, foi menos evidente para pacientes com cardiopatia isquêmica, e não foi aparente para pacientes com doença cerebrovascular. Além disso, o aumento da proporção de uso atual de glicocorticóides orais entre pacientes com doença cardiovascular foi observada em pacientes com diferentes indicações de doença de base para o tratamento com glicocorticóides, embora tenha sido maior entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) do que entre pacientes com AR ou outras doenças (45).

Em um grande estudo populacional de idosos com DPOC e diabetes, uma dose de CS de $\geq 0,83$ DDD/dia nos 12 meses após o início da medicação para diabetes foi associada a um aumento de 94% no risco de hospitalização devido a uma complicação do diabetes. Os resultados deste estudo são importantes para compreender os efeitos dos CS em pacientes idosos com DPOC e diabetes. Os resultados mostram que os CS são eficazes no tratamento da DPOC, mas o uso de doses superiores a 0,83 DDD/dia está associado a um aumento do risco de hospitalização devido a complicações da diabetes. Por essa razão, é importante que os médicos monitorem cuidadosamente os seus pacientes com DPOC e diabetes e usem os CS com cautela. Além disso, é necessário que os pacientes sejam monitorizados para garantir o controle adequado da glicose e que siga as diretrizes de tratamento para controlar a diabetes e minimizar o risco de complicações (46).

Pacientes em uso de metformina, agonistas do receptor peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1RA) e inibidores do cotransporter-2 de glicose sódica (SGLT-2i) foram associados a menores taxas de internação em unidades de tratamento intensivo (UTI). Por outro lado, aqueles em uso de insulina e inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4i), foram associados a um maior risco de internação em UTI e consequente mortalidade. Os outros medicamentos

hipoglicemiantes sulfonilureias (SU), tiazolidinedionas (TZD) e inibidores das enzimas alfa glicosidases (AGI) não apresentaram efeitos significativos na taxa de internação em UTI.

Nos estudos clínicos, os DMARDs foram geralmente associados a melhorias clínicas globais, diminuição na progressão da doença, melhorias no controle da resposta inflamatória e redução da necessidade de tratamento com CS em pacientes com doenças autoimunes (AD). Uma série de estudos tem demonstrado que o uso de DMARDs em pacientes AD está associado a menor taxa de mortalidade e morbidade, menor tempo de internação e taxas mais altas de remissão. Além disso, alguns estudos também mostraram que o uso precoce de DMARDs pode prevenir o agravamento da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é importante destacar que o uso de bDMARDs em pacientes com AD também está associado a certos riscos, incluindo infecções, efeitos colaterais graves e até mesmo aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias malignas (47).

3.3 Corticoterapia e COVID-19

Estudos recentes indicam a corticoterapia como uma forma eficaz no manejo da COVID-19; reduzindo o risco de complicações principalmente lesão pulmonar aguda e o desenvolvimento de SDRA (48). Dexametasona e metilprednisolona mostraram-se eficazes na redução da gravidade de COVID-19 e comorbidades associadas, como DPOC, AR e doenças inflamatórias intestinais (49). Em um estudo com pacientes internados com hipoxemia, a metilprednisolona produziu melhores resultados, comparado à dexametasona, em condições clínicas e tempo de internação hospitalar (50). Em pacientes com COVID-19 grave que precisavam de oxigênio ou ventilação mecânica, os resultados do tratamento foram significativamente melhores quando tratados com dexametasona (51). Foi relatado que a dexametasona não tem efeito mineralocorticoide e que produz, dentre os corticoides, uma maior meia-vida e efeito anti-inflamatório (52).

Um efeito adverso específico da corticoterapia prolongada, é a supressão do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) pelo mecanismo de *feedback* negativo, resultante das doses supra fisiológicas a que muitos pacientes tratados são submetidos e ainda, à resistência aos glicocorticóides gerada por estas doses (53). A corticoterapia prolongada na doença inflamatória intestinal parece estar associada a um aumento significativo de infecções respiratórias, incluindo pelos vírus MERS-CoV, SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, apresentando um pior desfecho (54,55).

Em um estudo multicêntrico de coorte combinada de pacientes geriátricos hospitalizados por COVID-19, o uso de CS foi significativamente associado à mortalidade intra-hospitalar. Os resultados sugerem que o uso de CS aumenta o risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes geriátricos hospitalizados por COVID-19, embora haja um alto risco de efeitos colaterais. Por essas razões, o uso de CS em pacientes geriátricos hospitalizados por COVID-19 deve ser realizado com cautela e avaliação criteriosa dos benefícios e riscos. Os resultados do estudo também sugerem que outros fatores devem ser considerados para prever a mortalidade intra-hospitalar, incluindo icterícia, atividades da vida diária, saturação de oxigênio, nível de proteína C reativa e contagem de linfócitos (56).

O uso de terapias imunossupressoras em pacientes com COVID-19 é controverso. As evidências disponíveis sugerem que os CS, tanto sistêmicos quanto inalatórios, podem ser benéficos na redução da inflamação e dos sintomas associados ao vírus. No entanto, existem preocupações de que o uso desses medicamentos possa aumentar o risco de COVID-19 grave e morte. O uso crônico de terapia com glicocorticóides no momento da internação pode aumentar o risco de COVID-19 grave e morte, enquanto o tratamento crônico com inibidores de calcineurina (CNIs) pode não ter nenhum efeito sobre a mortalidade. Em um estudo com 16.647 pacientes, 868 (5,2%) estavam em terapia imunossupressiva crônica antes da admissão e foram considerados ISPs (pacientes imunossuprimidos). No modelo de

PSM (pontuação de propensão combinada) envolvendo pacientes em tratamento crônico com IS antes da admissão, os corticoides foram associados a um risco aumentado de mortalidade (OR 2,34, 95% CI 1.43–3.82) (57).

Um aumento de risco de morte em pacientes com COVID 19 que usam corticoides inalatórios (ICS) em comparação com pacientes que não usam foi reportado e os resultados sugerem que, embora o uso de ICS possa ser associado a um maior risco de mortalidade em pacientes com DPOC, o risco é provavelmente devido a fatores de seleção, como a gravidade da doença. Em pacientes com asma, ainda há muita incerteza sobre os efeitos do ICS na COVID-19, sendo necessário mais estudos para determinar se os ICS aumentam ou diminuem o risco de morte por COVID-19, e se as doses mais altas de ICS são mais prejudiciais do que as doses mais baixas. No entanto, é importante ressaltar que os benefícios potenciais desses medicamentos superam claramente os riscos, pois eles foram associados a melhorias clínicas significativas na gravidade dos sintomas da doença (58). Em um estudo observacional retrospectivo realizado por Souverein e colaboradores (59), foi realizada uma análise cuidadosa e necessária da relação entre tratamento oral com glicocorticóides e resultados cardiovasculares. Sua principal descoberta de que o tratamento com glicocorticóides pode ser um fator de risco para insuficiência cardíaca é instigante, mas não deve mudar a prática clínica imediatamente. Estudos adicionais são necessários para esclarecer a relação entre glicocorticóide uso e risco cardíaco, particularmente em pacientes idosos e aqueles com doenças subjacentes (59).

A corticoterapia inalatória é utilizada no tratamento de manutenção, para prevenção do agravamento, das doenças pulmonares inflamatórias crônicas, como a DPOC e a asma (60). Para determinar se a doença crônica ou o tratamento com CS alteram a suscetibilidade à infecção pelo vírus e, desta forma, influenciar na gravidade da doença no paciente com asma, devemos compreender a expressão de enzimas nas vias aéreas que facilitam a

infectividade pelo SARS-CoV-2, como a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a serina protease transmembrana humana 2 (TMPRSS2) e a protease furina (61). Em um estudo *in vitro*, o pré-tratamento de células infectadas com SARS-CoV-2 com budesonida reduziu a secreção de citocinas inflamatórias IL-6, IL-8, IFN- β , IFN- λ 1, e IFN- γ . As concentrações de IL-6 e IL-8 se apresentaram mais baixas nas células tratadas com glicopirrônio com formoterol e budesonida do que aquelas tratadas apenas com budesonida (62).

Nos últimos anos, a pesquisa no campo da fisiopatologia dos processos inflamatórios tem revelado avanços notáveis, resultando na descoberta de novos fármacos que transformaram significativamente o curso das doenças inflamatórias. O denominador comum entre essas inovações farmacêuticas é a sua crescente complexidade e especificidade. Enquanto os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os corticoides atuam de maneira mais ampla e genérica contra a inflamação, esses novos medicamentos se destacam por sua abordagem altamente direcionada na cascata inflamatória. Um exemplo notável é o tocilizumab, um inibidor da interleucina-6 (IL-6), que tem sido associado à redução da mortalidade e do tempo de internação em unidades de terapia intensiva (63). O uso desses fármacos em casos de COVID-19 tem despertado interesse devido à sua capacidade de modular eficazmente a cascata inflamatória.

O uso de agonistas do GLP-1R antes da hospitalização e inibidores de DPP-4 antes e/ou durante a hospitalização pode ser uma intervenção conveniente para reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Porém, a hipótese deve ser avaliada em estudos mais aprofundados e ensaios clínicos para determinar se o uso prolongado é necessário ou se o benefício pode ser derivado da administração aguda. Além disso, deve-se avaliar se esses agentes possuem propriedades protetoras intrínsecas contra a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes sem DM2 (64). Além da corticoterapia

padrão e da utilização de altas doses de corticoides, estudos atuais com baricitinibe (imunomodulador utilizado no tratamento da AR), fumarato de dimetila (imunomodulador utilizado no tratamento da psoríase e esclerose múltipla) e empagliflozina (medicamento para diabetes, doenças cardíacas e renais) estão sendo realizados para o tratamento de pacientes internados com COVID-19 (65).

A partir do exposto aqui, a hipótese do presente trabalho foi que o uso contínuo de anti-inflamatórios esteroidais estava relacionado a variações na mortalidade entre pacientes diagnosticados como positivos para o SARS-CoV-2. Acreditamos que a presença desses medicamentos possa influenciar a resposta imunológica do organismo frente à infecção pelo vírus, potencialmente afetando as taxas de sobrevivência desses pacientes.

4 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto do uso de anti-inflamatórios esteroidais de uso contínuo na mortalidade de pacientes SARS-CoV-2 positivos.

4.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar as citocinas inflamatórias na evolução da doença.
- b) Avaliar o perfil de citocinas em indivíduos com uso contínuo de corticoides.
- c) Correlacionar o uso de anti-inflamatórios esteroidais com os níveis de citocinas durante o tratamento da COVID-19.

5 MÉTODOS

5.1 Planejamento de estudo

Este estudo foi conduzido em pacientes que foram internados apresentando infecção confirmada por SARS-CoV-2 no Hospital Marcelino Champagnat, Curitiba, Paraná, Brasil, entre março de 2020 a setembro de 2021. O comitê de ética institucional aprovou o presente estudo, sob número de registro 3.944.734, no qual os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão, receberam e voluntariamente assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), que explicava as características e objetivos do projeto, rotina de coletas, procedimentos, e possíveis riscos e benefícios da participação no estudo.

5.2 Pacientes

Foram incluídos na amostragem pacientes internados no Hospital Marcelino Champagnat com mais de 18 anos apresentando diagnóstico positivo para SARS-CoV-2, determinado por teste *PCR real time*. Pacientes transferidos, com diagnóstico de outras infecções virais, imunodeprimidos, pacientes com transplante de órgãos sólidos ou transplante hematológico ou ainda, pacientes que usaram tocilizumabe foram excluídos. Amostras de sangue foram coletadas a cada 72h e as informações do paciente, incluindo dados demográficos, características clínicas, parâmetros laboratoriais e desfechos, foram coletadas prospectivamente.

5.3 Avaliação das citocinas nas amostras de sangue dos pacientes

Amostras de sangue foram coletadas a cada 72h dos pacientes incluídos neste estudo. A amostragem seguiu neste intervalo de tempo até que houvesse um desfecho: a transferência para outro hospital, a alta hospitalar, ou o óbito. No caso de transferência, as amostras do paciente não foram utilizadas no estudo visto que não seria possível acompanhar

o paciente até algum desfecho. No caso dos desfechos, “alta” ou “óbito”, os dados dos pacientes foram disponibilizados para que a dosagem das citocinas fosse realizada. O sangue do paciente foi coletado com um tubo de coagulação padrão (SST II Advance, BD Biosciences) para a obtenção do soro, que foi aliquotado e armazenado a -80 ° C até a análise.

As citocinas foram quantificadas usando kits de ELISA disponíveis comercialmente para IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, TNF- α e IF N- γ (ImmunoTools, Friesoythe, Alemanha) em placa não sensibilizada de 96 poços. As placas foram lidas no leitor de microplaca a 450 nm (Microplate Reader Versamax). Todos os testes foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.

5.4 Dados clínicos

Dentre as variáveis utilizadas neste estudo, os dados obtidos referentes ao uso prévio e contínuo de corticoides, independentemente do tempo de utilização, foi colhido no momento da admissão hospitalar. Os dados clínicos e laboratoriais, bem como a variável de desfecho (óbito hospitalar ou alta hospitalar) foram obtidos através do banco de dados do Hospital Marcelino Champagnat.

5.5 Análise estatística

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, medianas, valores mínimos e valores máximos. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Para a comparação dos grupos definidos pelo uso contínuo de corticoides (sim ou não), em relação a variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, dependendo da condição de normalidade avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Em relação a variáveis dicotômicas, os grupos foram comparados usando-se o teste exato de Fisher. Para a análise

univariada e multivariada da associação do uso contínuo de corticoides com o desfecho de óbito intra-hospitalar (sim ou não) foram ajustados modelos de Regressão Logística. A significância de cada variável foi analisada usando-se o teste de Wald e a medida de associação estimada foi a odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para o ajuste do modelo multivariado a seleção de variáveis explicativas foi feita considerando-se a abordagem *stepwise backward* (probabilidade igual a 0,05 para entrada e 0,10 para remoção de variáveis). No modelo inicial foram incluídas todas as variáveis que apresentaram significância na análise univariada, avaliando-se a condição de multicolinearidade. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0.

6. RESULTADOS

6.1 Avaliação de fatores associados à probabilidade de óbito

Na primeira parte da análise, foram identificados os fatores de risco associados à probabilidade de óbito na população estudada. Em uma análise univariada das variáveis clínicas associadas ao óbito, maior risco foi associado a maior idade (OR 4,54), hipertensão arterial sistêmica (OR 2,65), diabetes (OR 1,82), maior tempo de sintomas antes da admissão hospitalar (OR 2,11), bem como o uso de corticoides prévio (OR 3,47) (Tabela 1).

TABELA 1 – Fatores associados a probabilidade de óbito na população estudada

Variável	Clas	Total	% Óbito	p*	OR (IC95%)
VARIÁVEIS DE PERFIL DO PACIENTE					
Idade (anos)	<65	615	76 (12,4%)	<0,001	4,54 (3,30 - 6,24)
	≥65	364	142 (39%)		
Sexo	Fem	346	75 (21,7%)	0,742	1,05 (0,77 - 1,45)
	Masc	633	143 (22,6%)		
IMC	<30	498	122 (24,5%)	0,023	0,67 (0,48 - 0,95)
	≥ 30	341	61 (17,9%)		
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	Não	514	74 (14,4%)	<0,001	2,65 (1,93 - 3,63)
	Sim	464	143 (30,8%)		
Diabetes mellitus (DM)	Não	732	142 (19,4%)	<0,001	1,82 (1,31 - 2,53)
	Sim	246	75 (30,5%)		
Asma	Não	942	208 (22,1%)	0,679	1,18 (0,54 - 2,54)
	Sim	36	9 (25%)		
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Não	944	201 (21,3%)	0,001	3,29 (1,65 - 6,56)
	Sim	34	16 (47,1%)		
Doença renal crônica/transplante renal/nefrectomia	Não	935	193 (20,6%)	<0,001	4,86 (2,61 - 9,05)
	Sim	43	24 (55,8%)		
Doença autoimune	Não	939	205 (21,8%)	0,192	1,59 (0,79 - 3,20)
	Sim	39	12 (30,8%)		
Neoplasia	Não	934	202 (21,6%)	0,044	1,94 (1,02 - 3,70)
	Sim	43	15 (34,9%)		
Obesidade/Bariátrica	Não	682	157 (23%)	0,201	0,80 (0,57 - 1,13)
	Sim	290	56 (19,3%)		
Doença cardio-metabólica**	Não	399	42 (10,5%)	<0,001	3,70 (2,57 - 5,34)
	Sim	580	176 (30,3%)		
Automedicou-se para Covid	Sim	404	69 (17,1%)	0,001	1,69 (1,23 - 2,33)
	Não	573	148 (25,8%)		
Dias de sintomas antes da admissão	> 7	550	90 (16,4%)	<0,001	2,11 (1,55 - 2,87)
	≤ 7	424	124 (29,2%)		
Saturação na admissão	≥ 95%	309	51 (16,5%)	0,004	1,68 (1,18 - 2,38)
	< 95%	638	159 (24,9%)		
Uso contínuo de corticoide (antes da admissão)	Não	946	202 (21,4%)	0,001	3,47 (1,72 - 6,98)
	Sim	33	16 (48,5%)		

§ Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, p<0,05

*HAS, DM, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, IAM, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, dislipidemia)

6.2 Uso contínuo de corticoides (antes da admissão por COVID19)

A análise sobre o uso de corticoides de forma contínua e prévia a infecção viral foi realizada com base nos dados de 979 pacientes internados por COVID no Hospital Marcelino Champagnat no período de 13/03/2020 a 16/09/2021. Foram incluídos todos os pacientes com dados sobre uso contínuo de corticoides antes da admissão. A classificação dos corticoides está apresentada em % na Tabela 2, sendo a prednisona o mais utilizado (36,4%).

TABELA 2 – Corticoides de uso contínuo e prévio a infecção por SARS-CoV-2

Variável	Classificação	n	%
Usava corticoide	Não	946	96,6%
	Sim	33	3,4%
Qual corticoide	Prednisona	12	36,4%
	Dexametasona	3	9,1%
	Prednisolona	2	6,1%
	Beclometasona	4	12,1%
	Budesonida	4	12,1%
	Deflazacorte	2	6,1%
	Fluticasona	3	9,1%
	Budenosida + formoterol	2	6,1%
	Metilprednisolona	1	3,0%

6.3 Comparação dos grupos definidos pelo uso contínuo de corticoides em relação a variáveis demográficas e clínicas basais e no momento da admissão

Na comparação entre os grupos com uso contínuo de corticoides ou não, nenhuma diferença foi observada em relação a idade, sexo ou IMC. Entretanto, insuficiência cardíaca, doenças pulmonares como asma, DPOC e outras foram menos prevalentes nos indivíduos que faziam uso contínuo de corticoides comparados aos que não (Tabela 3).

TABELA 3 – Características demográficas e clínicas da população estudada.

Variável	Clas	Total	Geral	Uso contínuo de corticoide		p [§]
				Não	Sim	
			Resultado	Resultado	Resultado	
Idade (anos)		979	58 ± 16,8 (19 - 98)	58 ± 16,8 (19 - 98)	59,4 ± 16,3 (27 - 86)	0,635
Idade (anos)	< 65	979	615 (62,8%)	595 (62,9%)	20 (60,6%)	0,855
	≥ 65		364 (37,2%)	351 (37,1%)	13 (39,4%)	
Sexo	Fem	979	346 (35,3%)	330 (34,9%)	16 (48,5%)	0,137
	Masc		633 (64,7%)	616 (65,1%)	17 (51,5%)	
IMC (kg/m ²)		839	29,5 ± 5,1 (17,2 - 51,8)	29,5 ± 5,1 (17,2 - 51,8)	28,5 ± 6,3 (17,6 - 40,9)	0,324
IMC (kg/m ²)	< 30	839	498 (59,4%)	480 (59,3%)	18 (62,1%)	0,849
	≥ 30		341 (40,6%)	330 (40,7%)	11 (37,9%)	
Insuficiência cardíaca	Não	978	924 (94,5%)	896 (94,8%)	28 (84,8%)	0,031
	Sim		54 (5,5%)	49 (5,2%)	5 (15,2%)	
Arritmia	Não	977	914 (93,6%)	883 (93,5%)	31 (93,9%)	1
	Sim		63 (6,4%)	61 (6,5%)	2 (6,1%)	
Asma	Não	978	942 (96,3%)	918 (97,1%)	24 (72,7%)	<0,001
	Sim		36 (3,7%)	27 (2,9%)	9 (27,3%)	
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	Não	978	944 (96,5%)	916 (96,9%)	28 (84,8%)	0,004
	Sim		34 (3,5%)	29 (3,1%)	5 (15,2%)	
Outra doença pulmonar	Não	963	939 (97,5%)	912 (97,9%)	27 (87,1%)	0,006
	Sim		24 (2,5%)	20 (2,1%)	4 (12,9%)	
Doença renal crônica/ transplante renal/nefrectomia	Não	978	935 (95,6%)	906 (95,9%)	29 (87,9%)	0,052
	Sim		43 (4,4%)	39 (4,1%)	4 (12,1%)	
Neoplasia	Não	977	934 (95,6%)	905 (95,9%)	29 (87,9%)	0,052
	Sim		43 (4,4%)	39 (4,1%)	4 (12,1%)	
Saturação de O ₂ (%) na admissão		947	90,9 ± 7,0 (25 - 100)	90,9 ± 7,0 (25 - 100)	90,5 ± 5,9 (71 - 99)	0,721
Saturação de O ₂ (%) na admissão	<95%	947	638 (67,4%)	615 (67,1%)	23 (76,7%)	0,326
	≥95%		309 (32,6%)	302 (32,9%)	7 (23,3%)	
PAS na admissão		898	130,5 ± 20,8 (49 - 226)	130,8 ± 20,9 (49 - 226)	121,9 ± 17,4 (79 - 160)	0,025
PAD na admissão		896	78 ± 14,1 (34 - 158)	78,1 ± 14,1 (34 - 158)	73,5 ± 12 (50 - 100)	0,087

Resultados expresso por média ± desvio padrão (mínimo e máximo) ou por frequência absoluta (percentual)
 § Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher (variáveis categóricas); p<0,05

6.4 Comparação dos grupos definidos pelo uso contínuo de corticoides em relação a eventos adversos e desfecho óbito

Ao avaliar as probabilidades de ocorrência do desfecho entre os grupos (usa ou não usa corticoides) pode-se observar que os indivíduos que fazia uso de corticoides tiveram maior risco associado ao óbito (OR 3,47), bem como necessitaram de uso de droga vasoativa (OR 2,11) (Tabela 4).

TABELA 4 – Relação de eventos adversos e óbito na população estudada.

Variável	Clas	Total	Geral n (%)	Uso contínuo de corticoide		p [§]	OR (IC95%)
				Não n (%)	Sim n (%)		
Intubação orotraqueal na admissão	Não	974	922 (94,7%)	892 (94,7%)	30 (93,8%)	0,816	1,19 (0,28 - 5,12)
	Sim		52 (5,3%)	50 (5,3%)	2 (6,3%)		
Internamento direto em UTI	Não	979	674 (68,8%)	655 (69,2%)	19 (57,6%)	0,159	1,66 (0,82 - 3,35)
	Sim		305 (31,2%)	291 (30,8%)	14 (42,4%)		
Precisou de UTI	Não	979	479 (48,9%)	468 (49,5%)	11 (33,3%)	0,073	1,96 (0,94 - 4,08)
	Sim		500 (51,1%)	478 (50,5%)	22 (66,7%)		
Necessitou de intubação orotraqueal	Não	973	655 (67,3%)	637 (67,8%)	18 (54,5%)	0,116	1,75 (0,87 - 3,52)
	Sim		318 (32,7%)	303 (32,2%)	15 (45,5%)		
Necessitou de droga vasoativa	Não	978	695 (71,1%)	677 (71,6%)	18 (54,5%)	0,037	2,11 (1,05 - 4,24)
	Sim		283 (28,9%)	268 (28,4%)	15 (45,5%)		
Teve tromboembolismo pulmonar	Não	978	924 (94,5%)	892 (94,4%)	32 (97%)	0,531	0,53 (0,07 - 3,92)
	Sim		54 (5,5%)	53 (5,6%)	1 (3%)		
Teve infarto agudo do miocárdio (IAM)	Não	978	964 (98,6%)	932 (98,6%)	32 (97%)	0,444	2,24 (0,28 - 17,6)
	Sim		14 (1,4%)	13 (1,4%)	1 (3%)		
Teve arritmia	Não	978	927 (94,8%)	898 (95%)	29 (87,9%)	0,080	2,64 (0,89 - 7,81)
	Sim		51 (5,2%)	47 (5%)	4 (12,1%)		
Teve outra complicação	Não	978	687 (70,2%)	667 (70,6%)	20 (60,6%)	0,221	1,56 (0,77 - 3,18)
	Sim		291 (29,8%)	278 (29,4%)	13 (39,4%)		
Óbito	Não	979	761 (77,7%)	744 (78,6%)	17 (51,5%)	<0,001	3,47 (1,72 - 6,98)
	Sim		218 (22,3%)	202 (21,4%)	16 (48,5%)		

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, p<0,05

Para avaliar se o uso contínuo de corticoides é um fator independente na associação com o desfecho de óbito, a análise foi ajustada em um modelo de Regressão Logística. Podemos observar na Figura 3 que a população que utilizava corticoides anteriormente a infecção por SARS-CoV-2 tem risco associado ao óbito independente das variáveis utilizadas no modelo. Portanto, o uso de corticoides prévio, independentemente das demais variáveis incluídas no modelo está significativamente associado à probabilidade de óbito.

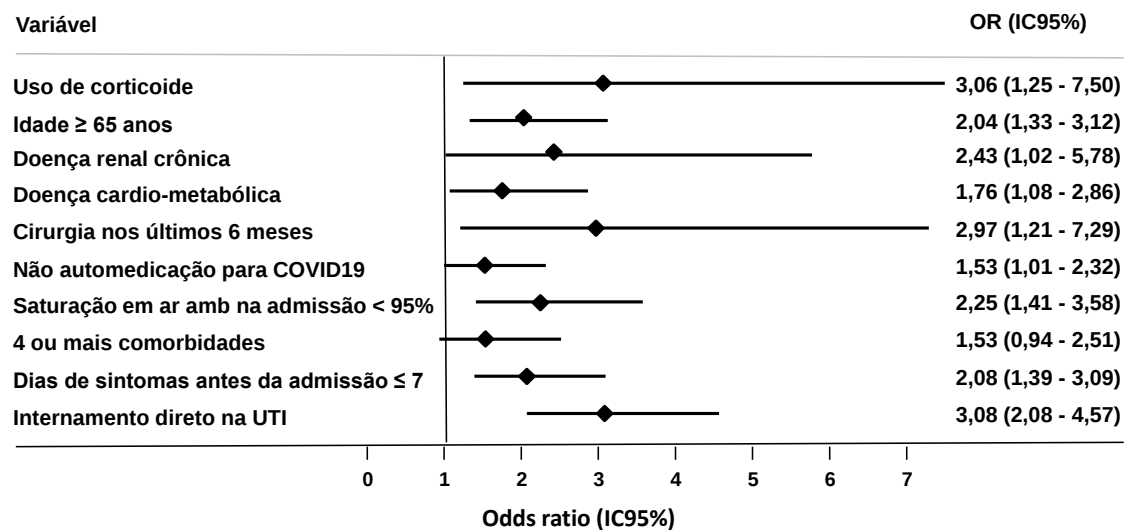


Figura 3. Risco de óbito independente em indivíduos que faziam uso contínuo de corticoides. Análise realizada pelo Modelo de Regressão Logística (Stepwise Backward) e teste de Wald, $p < 0,05$.

6.5 Análise da associação entre uso contínuo de corticoides e os marcadores inflamatórios

Para cada um dos marcadores inflamatórios, foi avaliada a diferença entre os grupos definidos pelo uso contínuo ou não uso de corticoides. Aumento significativo das citocinas IFN- γ e TNF- α foi observado tanto na primeira amostra coletada na admissão do paciente como na última coleta mais próxima do desfecho em indivíduos em uso contínuo de corticoides em relação aos que não faziam uso de corticoides (Tabela 5).

TABELA 5 – Uso contínuo de corticoides e a relação com mediadores inflamatórios

Citocina	Corticoide	n	Média±DP	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
IFN- γ (1ª)	Não	322	9,1±9,6	7,0	0,7	84,5	0,015
	Sim	14	13,0±10,8	11,5	4,0	47,8	
IFN- γ (última)	Não	176	9,0±9,5	8,0	2,5	80,4	<0,001
	Sim	9	21,6±23,4	14,5	4,1	82,5	
TNF- α (1ª)	Não	323	12,0±12,8	7,8	1,7	81,6	0,038
	Sim	14	13,3±9,3	11,8	3,3	40,2	
TNF- α (última)	Não	176	14,9±16,7	9,0	1,8	86,6	0,004
	Sim	9	25,0±17,0	14,3	10,7	51,3	
IL-6 (1ª)	Não	323	18,0±25,2	10,8	2,1	383,2	0,247
	Sim	14	23,8±25,0	17,1	2,0	99,5	
IL-6 (última)	Não	176	25,2±32,7	9,8	1,7	207,3	0,342
	Sim	9	22,8±14,4	21,2	2,3	48,4	
IL-10 (1ª)	Não	310	11,6±17,4	6,8	1,9	190,3	0,294
	Sim	14	12,6±11,0	7,4	5,2	36,7	
IL-10 (última)	Não	174	9,9±6,6	7,1	2,8	35,7	0,088
	Sim	9	11,9±4,9	14,0	6,0	19,0	
IL-4 (1ª)	Não	321	9,7±7,5	6,4	2,5	48,2	0,354
	Sim	14	10,8±8,0	7,1	3,9	29,6	
IL-4 (última)	Não	173	11,8±9,1	7,3	3,3	44,6	0,241
	Sim	9	14,3±9,7	7,9	5,5	31,2	
IL-15 (1ª)	Não	313	8,1±5,2	7,1	1,1	37,9	0,057
	Sim	12	5,5±2,3	4,6	2,3	8,9	
IL-15 (última)	Não	171	9,8±7,3	8,0	1,5	46,5	0,300
	Sim	8	7,2±4,5	4,7	3,3	14,7	
IL-1b (1ª)	Não	307	11,3±6,7	8,7	2,5	51,1	0,561
	Sim	12	9,4±4,1	9,2	3,8	16,5	
IL-1b (última)	Não	168	13,1±9,3	9,1	3,2	55,0	0,456
	Sim	8	13,5±8,8	9,9	8	31,8	

*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

7. DISCUSSÃO

Com base nos resultados aqui apresentados, ressalta-se que, a administração prévia de CS, possivelmente utilizados no tratamento de condições crônicas preexistentes, está correlacionada com a taxa de mortalidade entre pacientes diagnosticados com COVID-19. Dos 979 pacientes incluídos no estudo, 3,4% faziam uso de corticoides antes da admissão hospitalar sendo a prednisona o medicamento mais utilizado por estes pacientes. Porém, os pacientes que faziam uso de corticoides prévio foram significativamente associados à probabilidade de óbito, bem como com uso de droga vasoativa durante o internamento, cirurgia nos últimos seis meses e internamento direto em UTI.

A corticoterapia é importante para diminuir a morbidade e mortalidade bem como melhorar a qualidade de vida na maioria dos pacientes em diversas condições pulmonares como asma brônquica, síndrome do desconforto respiratório (SDR), aspergilose broncopulmonar alérgica, doença pulmonar intersticial, hemangioma de traquéia, distúrbios eosinofílicos pulmonares entre outras (41), entretanto nossos achados ressaltam a importância de uma abordagem mais cautelosa ao empregar terapias com corticóides em pacientes com histórico médico complexo, especialmente em um cenário de pandemia viral, onde tais intervenções podem desempenhar um papel crucial no desfecho clínico. Em um estudo retrospectivo, o uso de drogas vasoativas e a necessidade de ventilação mecânica foram altamente prevalentes no grupo óbito, sendo o primeiro considerado como fator de risco para tais desfechos. No entanto, o uso concomitante de CS em pacientes com COVID-19 sob ventilação mecânica, poderia resultar em melhores prognósticos, conforme recomendado pela OMS. Ainda, de acordo com os achados, idade ≥ 60 anos, saturação de oxigênio $\leq 94\%$ na admissão, uso de drogas vasoativas e trombocitopenia foram os principais preditores clínicos de mortalidade intra-hospitalar (66). Nossos resultados

ressaltam ainda que o uso prévio de CS nos pacientes internados com COVID-19 foi um fator independente de outras variáveis clínicas na associação com o desfecho óbito.

Em outro estudo, pacientes com doenças respiratórias pré-existentes tiveram um risco modestamente aumentado de complicações graves do COVID-19. O risco foi maior em pessoas com DPOC, câncer pulmonar e doença pulmonar intersticial. No entanto, as pessoas com asma tiveram um modesto aumento no risco de internação, mas não houve evidências de que a asma foi associada a um aumento no risco de morte. O uso de corticoides inalatórios (ICS) também foi associado a um modesto risco de COVID-19 grave (67). Considerando os fatores de risco associados ao óbito, nossos resultados revelam que na população estudada a hipertensão arterial sistêmica, DPOC, asma, neoplasias, doença renal crônica, dias de sintomas antes da admissão e uso contínuo de corticoides foram relacionadas significativamente com o óbito. Por outro lado, a obesidade que foi descrita como risco para o óbito na COVID-19, não teve associação na população estudada.

As evidências, portanto, sugerem que o COVID-19 pode ter um efeito profundo nos sistemas pulmonar, cardiovascular e renal. Estudos de pesquisa em cadáveres mostraram que lesões cardíacas e renais diretas podem ser frequentemente observadas em pacientes falecidos devido à infecção por COVID-19. Além disso, há evidências de que a síndrome cardiorrenal pode desempenhar um papel na COVID-19, pois a disfunção funcional ou estrutural do coração pode piorar a função renal e vice-versa (68). Em um estudo com 16.647 pacientes com COVID-19, 868 (5,2%) estavam em terapia imunossupressiva crônica antes da admissão e foram considerados pacientes imunossuprimidos (ISP). No modelo de pontuação de propensão combinada (PSM) envolvendo ISP em tratamento crônico antes da admissão, os CS foram associados a um risco aumentado de mortalidade (OR 2,34, 95% CI 1.43–3.82) (57).

Ainda, um aumento significativo das citocinas IFN- γ e TNF- α foi observado tanto na primeira amostra coletada na admissão do paciente como na última coleta mais próxima do desfecho em indivíduos em uso contínuo de corticoides em relação aos que não faziam uso de corticoides. Elevadas concentrações de IL-6 e IL-10 são amplamente descritas na COVID 19. O alvo do IL-6 é o receptor IL-6 que recruta JAK, que desencadeia uma cascata de sinalização para ativar o STAT3. Enquanto, a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que pode ser secretada por muitas células imunes, mas também pode inibir a função e proliferação de células imunes, o que pode atrasar a eliminação viral. Portanto, os níveis elevados de IL-10 podem ser responsáveis pelo aumento dos níveis normais de IFN- γ e o esgotamento de linfócitos. Apesar do bloqueio de IL-6 e IL-10 ser considerado seguro, deve-se levar em conta os efeitos colaterais possíveis. Por exemplo, os inibidores de IL-10 podem levar a efeitos indesejáveis, como infecções bacterianas ou fungicas, e interações com outros medicamentos (2). Desta forma, as drogas usadas para inibir as citocinas devem ser consideradas mais a fundo.

Também foi associada a alterações na expressão de genes relacionados à resposta inflamatória, o que sugere que a exposição a TNF- α e IFN- γ possa desencadear a produção de citocinas inflamatórias, bem como a síntese de mensageiros químicos que desempenham um papel crucial na regulação da resposta inflamatória. Em suma, TNF- α e IFN- γ atuam de maneira sinérgica para reduzir a atividade do receptor de glicocorticoide (GR) e a eficácia de CS, o que contribui para a inflamação crônica em ASM humano adulto. Os resultados aqui apresentados sugerem que o TNF- α /IFN- γ possa promover uma inflamação resistente à CS. Isso pode ser devido ao aumento da ativação e expressão dos principais componentes da via NF- κ B e Stat1, o que ocorre em desacordo com os sinais de feedback negativos de mediadores anti-inflamatórios. Essa ativação aumentada de NF- κ B e Stat1 pode ser responsável pelo aumento da secreção de CCL5 e CXCL10 observado na presença de TNF-

α /IFN- γ (69). Assim, podemos sugerir que o TNF- α /IFN- γ pode ser um importante promotor da inflamação resistente à CS. Além disso, a ativação da AP-1 e da NFkB promove a síntese de citocinas inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e TNF- α , que são liberadas pelas células inflamatórias nos pulmões humanos. Estas citocinas, por sua vez, aumentam a permeabilidade capilar, o que leva ao inchaço e à congestão das vias aéreas, resultando em sintomas típicos de asma (70). Em um estudo foi relatado níveis semelhantes de TNF- α , IL-1 e IL-8 citocinas entre pacientes com COVID-19 internados em UTI e não admitidos em UTI. Também foi observada uma superexpressão de IFN- γ . Níveis semelhantes de TNF- α entre três subgrupos de estudo levantam a possibilidade de diferenças étnicas nas respostas imunológicas no contexto de infecção por COVID-19 (71).

A terapia com corticoides é um dos principais tratamentos para a inflamação e é usada para aliviar os sintomas da doença. O uso contínuo destes medicamentos, no entanto pode levar a efeitos colaterais graves, como aumento da pressão arterial, osteoporose ou ainda o desenvolvimento de infecções secundárias. No presente estudo, o uso de corticoides prévio foi significativamente associado à probabilidade de óbito, os dados sugerem que os pacientes expostos a corticoides antes da admissão por infecção por SARS-CoV-2 devem ser monitorados constantemente durante o curso da doença. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto da exposição aos CS antes da admissão em resultados negativos em pacientes hospitalizados com COVID-19 (72).

O presente estudo possui algumas limitações que merecem consideração. A frequência do uso prévio de corticoides não pôde ser plenamente identificada, o que impactou a capacidade de estabelecer uma relação conclusiva. Além disso, a análise das indicações específicas para o uso de diferentes tipos de corticoides foi dificultada, especialmente em casos em que múltiplos medicamentos eram utilizados em conjunto ou quando havia a presença de diversas patologias concomitantes. No âmbito deste estudo,

observou-se que 36,4% dos pacientes faziam uso de prednisona, 12,1% utilizavam beclometasona, 12,1% recorriam à budenosida e 9,1% estavam sob o uso de dexametasona. É importante ressaltar que, embora tenhamos procurado delimitar nossa análise aos corticoides empregados no tratamento de patologias pré-existentes, é plausível que alguns desses medicamentos tenham sido prescritos ou utilizados por outras razões não abordadas neste estudo.

A combinação de medidas cruciais como o distanciamento social, uso de máscaras e higienização das mãos, sem dúvida, desempenhou um papel fundamental no controle da disseminação do COVID-19. Contudo, é inegável que a vacinação emergiu como a principal responsável pela expressiva redução nos números de casos confirmados e óbitos relacionados ao vírus. Mesmo diante do progresso na campanha de imunização, a reintegração das atividades cotidianas e a convivência contínua com o SARS-CoV-2 permanecem desafios ativos. Este estudo reforça o esforço na identificação dos grupos suscetíveis a manifestações graves da doença e, ao mesmo tempo, alerta para a possibilidade de desfechos indesejáveis. Portanto, contribui substancialmente para a compreensão contínua do cenário e a adoção de medidas prudentes em prol da saúde pública.

8. CONCLUSÃO

1. Dos pacientes incluídos no presente estudo, 3,4% faziam uso contínuo de corticoides antes da admissão, sendo a prednisona o mais comumente utilizado. No entanto, foi observada uma associação entre o uso prévio de corticoides e maior taxa de mortalidade. Aqueles que faziam uso prévio de corticoides tiveram uma taxa de mortalidade de 48,5%, enquanto aqueles que não faziam uso tiveram uma taxa de mortalidade de 21,4%.

2. A utilização crônica de corticoides por pacientes que apresentavam doenças pulmonares, renais e neoplasias tiveram maior risco associado ao óbito, bem como necessitaram de uso de droga vasoativa.

3. Maior risco foi associado a maior idade, DCV, diabetes, maior tempo de sintomas antes da admissão hospitalar, entre outras.

4. A obesidade que foi descrita como risco para o óbito na COVID-19, não teve associação na população estudada.

5. Foi observado um aumento significativo das citocinas IFN- γ e TNF- α tanto na primeira amostra coletada na admissão do paciente como na última coleta mais próxima do desfecho em indivíduos em uso contínuo de corticoides em relação aos que não faziam uso de corticoides.

A partir dos resultados obtidos pudemos concluir que a corticoterapia prévia utilizada para o tratamento de pacientes com doenças crônicas está associada a mortalidade de pacientes SARS-CoV-2 positivos.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre o uso de CS em doenças crônicas e sua influência sobre a mortalidade associada ao COVID-19 é um tema controverso e multifacetado. Embora haja estudos que apontam para a possibilidade de que CS possam atenuar a mortalidade em determinados pacientes com COVID-19, outras pesquisas destacam que os riscos inerentes ao uso de CS podem suplantiar os potenciais benefícios. É notório que pacientes portadores de condições crônicas que já estavam em tratamento com CS prévio apresentaram uma suscetibilidade ampliada a complicações graves e, lamentavelmente, a óbitos decorrentes do vírus. A literatura científica evidencia que certas variantes de corticoides, como a prednisona, possivelmente debilitam o sistema imunológico, conferindo uma maior vulnerabilidade a infecções.

Ademais, é essencial ponderar que indivíduos com doenças crônicas frequentemente carregam consigo outras patologias subjacentes, o que potencialmente amplifica sua susceptibilidade ao vírus. Nesse contexto, urge a necessidade de conduzir mais estudos aprofundados a fim de discernir de maneira abalizada a influência da terapia prévia com corticoides no manejo do COVID-19. Essa investigação abrange não apenas as diretrizes clínicas atuais, mas também fornecerá um arcabouço valioso para situações em que emergirem novas doenças.

10. REFERÊNCIAS

1. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6.
2. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11(July):1–13.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
4. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul 1;146(1):128-136.e4.
5. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May 1;94:91–5.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. 2020;323:1239–1242.
7. Larrosa-García M, Garcia-Garcia S, Louro J, Sánchez-Montalvá A, Sampol Sirvent J, Agustín Recio S, et al. Use of chronic medications and risk of severe death due to COVID-19 in hospitalised patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;1–6.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1824–36.
9. Cutolo M, Spies CM, Buttgereit F, Paolino S, Pizzorni C. The supplementary therapeutic DMARD role of low-dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(Suppl 2):1–6.
10. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–5.
11. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatr*. 2020 Apr 1;92(4):241.e1-241.e11.
12. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):265–9.
13. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. Vol. 94, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020. p. 44–8.
14. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? Vol. 26, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2020. p. 729–34.
15. WHO. COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global Research and Innovation Forum: Towards a Research Roadmap. *Glob Res Collab Infect Dis Prep* [Internet]. 2020;1–10. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum)
16. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue

- distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7.
17. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology.* Nature Research; 2021. p. 155–70.
 18. Haque SKM, Ashwaq O, Sarief A, Azad John Mohamed AK. A comprehensive review about SARS-CoV-2. Vol. 15, *Future Virology.* Future Medicine Ltd.; 2020. p. 625–48.
 19. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Vol. 131, *Biomedicine and Pharmacotherapy.* Elsevier Masson SAS; 2020.
 20. Mehrdad Mohammadi & Maryam Meskini & Anderia Lucia do Nascimento Pinto. 2019 Novel coronavirus (COVID-19) overview.
 21. Liu DX. Downloaded from www.annualreviews.org Access provided by 18.230.190.12 on 02/17/23. For personal use only. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 2019;73:529–57. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518->
 22. Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. Vol. 37, *Annual Review of Immunology.* Annual Reviews Inc.; 2019. p. 349–75.
 23. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology.* Nature Research; 2020. p. 355–62.
 24. Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Kumar S, Mishra A. IL-15 immunotherapy is a viable strategy for COVID-19. Vol. 54, *Cytokine and Growth Factor Reviews.* Elsevier Ltd; 2020. p. 24–31.
 25. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Napoli R Di. Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet] Treasure Isl StatPearls Publ 2022 Jan–. 2022;1–49.
 26. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.
 27. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol.* 2023;14(January):1–13.
 28. Review C, Hirsch C, Ys P, Piechotta V, Kl C, Lj E, et al. Hirsch C, Park YS, Piechotta V, Chai KL, Estcourt LJ, Monsef I, Salomon S, Wood EM, So-Osman C, McQuilten Z, Spinner CD, Malin JJ, Stegemann M, Skoetz N, Kreuzberger N. 2022;19.
 29. El-Saber Batiha G, Al-Gareeb AI, Saad HM, Al-kuraishy HM. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. Vol. 30, *Inflammopharmacology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1189–205.
 30. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Liu B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
 31. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jun 1;26(6):767–72.
 32. So M, Takahashi M, Miyamoto Y, Ishisaka Y, Iwagami M, Tsugawa Y, et al. The effect of obesity on in-hospital mortality among patients with COVID-19 receiving corticosteroids. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2022;16(1):102373. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102373>
 33. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical

- Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
34. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82.
 35. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission from People without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 1;4(1).
 36. Matli K, Chamoun N, Fares A, Zibara V, Al-Osta S, Nasrallah R, et al. Combined anticoagulant and antiplatelet therapy is associated with an improved outcome in hospitalised patients with COVID-19: a propensity matched cohort study. *Open Hear*. 2021 Oct 5;8(2).
 37. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25;384(8):693–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoA2021436>
 38. Silverman S, Migliorati C, Francisco S. Ients With Ora Ulcerative Disease Atients. (Di).
 39. Gray RES, Doherty SM, Galloway J, Coulton L, Kanis JA, de Broe M. A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum*. 1991;34(3):287–95.
 40. Conn DL. Resolved: Low-dose prednisone is indicated as a standard treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2001;45(5):462–7.
 41. Sethi GR, Singhal KK. Pulmonary diseases and corticosteroids. *Indian J Pediatr*. 2008;75(10):1045–56.
 42. Gambertoglio JG, Amend WJC, Benet LZ. Pharmacokinetics and bioavailability of prednisone and prednisolone in healthy volunteers and patients: A review. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1980;8(1):1–52.
 43. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.
 44. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immunemediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med* [Internet]. 2020;17(12):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003432>
 45. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004;90(8):859–65.
 46. Caughey GE, Preiss AK, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Comorbid diabetes and copd: Impact of corticosteroid use on diabetes complications. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3009–14.
 47. Gutiérrez MDMA, Rubio-rivas M, Gómez CR, Sáez AM, de Pedro IP, Homs N, et al. Autoimmune diseases and covid-19 as risk factors for poor outcomes: Data on 13,940 hospitalized patients from the spanish nationwide semi-covid-19 registry. *J Clin Med*. 2021;10(9).
 48. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004 Dec;31(4):304–9.
 49. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory

- syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 15;197(6):757–67.
50. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1).
51. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.06.22.20137273. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1%0Ahttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1.abstract>
52. Samuel S, Nguyen T, Choi HA. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. *J Neurocritical Care*. 2017 Dec 27;10(2):53–9.
53. Almeida MQ, Mendonca BB. Adrenal insufficiency and glucocorticoid use during the COVID-19 pandemic. Vol. 75, *Clinics*. Universidade de Sao Paulo; 2020. p. 1–3.
54. Agrawal M, Brenner EJ, Zhang X, Colombel JF, Kappelman MD, Ungaro RC, et al. Physician practice patterns in holding inflammatory bowel disease medications due to COVID-19, in the SECURE-IBD Registry. *J Crohn's Colitis*. 2021 May 4;15(5):860–3.
55. Magro F, Rahier JF, Abreu C, MacMahon E, Hart A, van der Woude CJ, et al. Inflammatory bowel disease management during the covid-19 outbreak: The ten do's and don'ts from the ECCO-COVID task force. *J Crohn's Colitis*. 2020 Oct 1;14:S798–806.
56. Lidou-Renault V, Baudouin E, Courtois-Amiot P, Bianco C, Esnault H, Rouet A, et al. Corticosteroid Therapy in COVID-19 Associated With In-hospital Mortality in Geriatric Patients: A Propensity Matched Cohort Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(7):1352–60.
57. Calderón-Parra J, Cuervas-Mons V, Moreno-Torres V, Rubio-Rivas M, Blas PA de, Pinilla-Llorente B, et al. Influence of chronic use of corticosteroids and calcineurin inhibitors on COVID-19 clinical outcomes: analysis of a nationwide registry. *Int J Infect Dis*. 2022;116:51–8.
58. Jordan A, Sivapalan P, Jensen JU. Does inhaled corticosteroid use affect the risk of covid-19-related death? *Breathe*. 2021;17(1):1–3.
59. Ng MKC, Celermajer DS. Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. *Heart*. 2004;90(8):829–30.
60. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*. 2020 Nov 1;8(11):1106–20.
61. Bradding P, Richardson M, Hinks TSC, Howarth PH, Choy DF, Arron JR, et al. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma—implications for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):208–11.
62. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020 May 1;58(3):155–68.
63. Li P, Zheng Y, Chen X. Drugs for autoimmune inflammatory diseases: From small molecule compounds to anti-TNF biologics. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology*.

- Frontiers Media S.A.; 2017.
64. Nyland JE, Raja-Khan NT, Bettermann K, Haouzi PA, Leslie DL, Kraschnewski JL, et al. Diabetes, Drug Treatment, and Mortality in COVID-19: A Multinational Retrospective Cohort Study. *Diabetes*. 2021;70(12):2903–16.
 65. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
 66. Oliveira RMAF de, Gorzoni ML, Rosa RF. Mortality predictors in a cohort of patients with COVID-19 admitted to a large tertiary hospital in the city of São Paulo, Brazil: a retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2022;141(3):1–7.
 67. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;9(8):909–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00095-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00095-3)
 68. Guven G, Ince C, Topeli A, Caliskan K. Cardio-pulmonary-renal consequences of severe COVID-19. *CardioRenal Med*. 2021;11(3):133–9.
 69. Britt RD, Thompson MA, Sasse S, Pabelick CM, Gerber AN, Prakash YS. Th1 cytokines $\text{tnf-}\alpha$ and $\text{ifn-}\gamma$ promote corticosteroid resistance in developing human airway smooth muscle. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316(1):L71–81.
 70. Barnes. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids. *J Biogeogr* [Internet]. 1998;17(3):315. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2845127?origin=crossref>
 71. Samsami M, Fatemi A, Jalili Khoshnoud R, Kohansal K, Hussen BM, Soghala S, et al. Abnormal Transcript Levels of Cytokines Among Iranian COVID-19 Patients. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2022;72(1):27–36. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01941-4>
 72. Lafaurie M, Martin-Blondel G, Delobel P, Kamar N, Charpentier S, Sommet A, et al. Impact of previous exposure to systemic corticosteroids on unfavorable outcome in patients hospitalized for COVID-19. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2021;22(1):1–6.