

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS NA COVID-19: ANÁLISE CRÍTICA DA METANÁLISE DA OMS

CAÍQUE BESSA RIBEIRO¹; JÚLIA VIVES LEAL²; GABRIEL DIAS DE OLIVEIRA³;
SÉRGIO RENATO DA ROSA DECKER⁴, EDUARDO GEHLING BERTOLDI⁵

¹Aluno da faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas –
bessacaique.br@gmail.com

²Aluna da faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas – juliaavivesleal@gmail.com

³Aluno da faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas –
gb.diasdeoliveira@gmail.com

⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul, programa de pós graduação em cardiologia e
ciências cardiovasculares - sergioodecker@hotmail.com

⁵Professor na Universidade Federal de Pelotas - eg.bertoldi@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

No atual contexto de pandemia por COVID-19, a identificação de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 se faz uma prioridade (DIAS, 2020). Até o momento, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos, entre eles o estudo RECOVERY, que evidenciou menor mortalidade em 28 dias em pacientes em uso de dexametasona em relação ao tratamento usual, entre os pacientes que estavam recebendo oxigênio ou ventilação mecânica invasiva. (RECOVERY, 2020).

Diante disso, o Grupo de Trabalho de Avaliação Rápida de Evidências para Terapias COVID-19 (REACT) da OMS conduziu uma metanálise, a fim de avaliar se corticosteroides sistêmicos tiveram os mesmos resultados em outros estudos, se estes foram consistentes em diferentes cenários clínicos e se esse benefício encontrado no ensaio RECOVERY com dexametasona pode ser alcançado por outros corticosteroides. (REACT, 2020) Nesta metanálise, foram analisados sete estudos, nos quais foram demonstradas 222 mortes entre os 678 pacientes randomizados para corticosteroides e 425 mortes entre os 1025 pacientes randomizados para o tratamento usual ou placebo, com Odds Ratio (OR) 0,66 (IC 95% 0,53-0,82; p <0,001; com base em uma metanálise de efeito fixo) e baixa inconsistência entre os ensaios ($I^2 = 15,6\%$; $P = 0,31$ para heterogeneidade) (REACT, 2020). A partir desses resultados, foi concluído que a metanálise foi positiva em mostrar o benefício dos corticosteroides sistêmicos na redução da mortalidade em 28 dias em pacientes graves com COVID-19 em comparação com o tratamento usual ou placebo. (REACT, 2020)

Porém, embora as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com metanálises sejam frequentemente consideradas como as evidências mais convincentes de eficácia e causalidade, é necessário cuidado ao interpretar análises com poucos estudos (BMJ, 2020) Visto isso, o presente estudo tem como objetivo fazer uma análise crítica do estudo publicado pelo Grupo de Trabalho REACT da OMS.

2. METODOLOGIA

Foi realizada análise crítica do estudo publicado pelo Grupo de Trabalho REACT da OMS. Não há até o momento uma diretriz para este tipo de avaliação (critical appraisal), contudo algumas revistas científicas têm incentivado este tipo de

publicação. Para a análise, foi utilizado check-list do British Medical Journal, além de ter sido feita revisão em dois livros de grande destaque a respeito de metanálises, sendo um deles o preconizado pela diretriz PRISMA de metanálises, o livro da Cochrane. Possíveis cálculos estatísticos foram realizados através do pacote R e R Studio. Os dados foram extraídos da Figura 2 do estudo original.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora a metanálise realizada pelo Grupo de Trabalho REACT da OMS tenha sido relevante, sua conclusão deve ser interpretada com cautela. Identificamos dois pontos sensíveis na análise dos dados: OR foi usado em vez de Risco Relativo (RR) como medida de efeito; o estudo foi concluído com base no modelo de efeitos fixos.

Apesar de RR e OR serem frequentemente usados como sinônimos, em ensaios clínicos randomizados as diferenças entre ambos podem ser amplas, alterando a interpretação dos resultados (HIGGINS, 2019). Por exemplo, quando repetimos essa metanálise usando os dados extraídos da Figura 2 do estudo original, mudando apenas a medida do efeito para RR, observamos que com o modelo de efeitos fixos o resultado obtido é pior, com RR 0,80 (IC 95% 0,70-0,91; $p<0,001$) utilizando efeitos fixos de redução da mortalidade em 28 dias, comparando o uso de corticosteroides sistêmicos com cuidados habituais ou placebo (com OR no estudo de 0,66), com aumento da heterogeneidade (I^2 30%; $p = 0,2$).

No mesmo sentido, quando o resultado do estudo é concluído com um modelo de efeitos fixos, supomos que apenas uma população esteja sendo analisada, o que não é o caso deste trabalho: esta metanálise inclui estudos multicêntricos, com diferentes populações (pacientes da Austrália, Brasil, Canadá, China, Dinamarca, França, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Espanha, Reino Unido e EUA), em diferentes locais/hospitais e diferentes condições clínicas (ventilação mecânica, internação em unidade de terapia intensiva, unidades intermediárias, , entre outras). Portanto, acreditamos que a abordagem mais adequada seria analisar e concluir os resultados por meio de um modelo de efeitos aleatórios (BOREINSTEIN, 2009), que não apresentou diferença estatisticamente significativa na redução de todas as causas de mortalidade em 28 dias ao comparar os corticosteroides sistêmicos com cuidados usuais ou placebo, segundo os próprios autores do estudo original, OR 0,70 (IC 95% 0,48-1,01; $p = 0,016$).

Nesse sentido, ao analisar o resultado deste estudo utilizando ambos modelo de efeitos aleatórios e RR como medida de efeito, encontramos um RR 0,82 (IC 95% 0,67-1; $p <0,05$) com uma heterogeneidade de 30% ($p = 0,2$). Ademais, na literatura atual poucas metanálises realizam análise do impacto da heterogeneidade no intervalo de confiança, calculando o intervalo de predição, o que vem sendo recomendado por vários autores (INTHOUT, 2016); para nossa análise, visto que houve um aumento na heterogeneidade com a mudança de modelos para os cálculos, este cálculo parece muito interessante. Na nossa análise, observamos um amplo intervalo de predição (0,51-1,31; Figura 1).

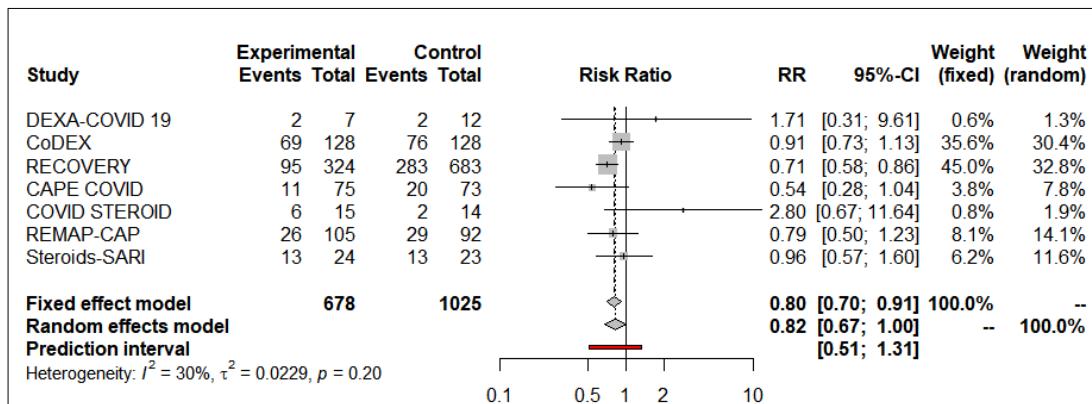


Figura 1. Metanálise de ensaios clínicos com corticosteroides sistêmicos em pacientes críticos com COVID-19; RR 0,82 (IC 95%, 0,67-1; P<0,05) com heterogeneidade de 30% (p= 0,2) e intervalo de predição 0,51-1,31.

4. CONCLUSÕES

Embora a metanálise da OMS tenha sido realizada em tempo hábil e o uso de dexametasona em pacientes infectados com SARS-Cov-2 tenha sido validado após o estudo RECOVERY, considerar este tópico de pesquisa como definitivamente concluído com base apenas nos resultados da metanálise publicada recentemente pela OMS não parece apropriado por hora e mais estudos são necessários para melhor compreensão do benefício do uso de corticosteroides sistêmicos na COVID-19.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DIAS, V.M.C.H. et al. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. **Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology**. Brasil, v. 9, n. 2, p. 56-75, 2020.
- RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, HORBY P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. **New England Journal of Medicine**, Advance online publication, p. 1-11, 2020
- WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP, STERNE J.A.C. et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**. Advance online publication, 2020
- HIGGINS, J.P.T. et al. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
- BORENSTEIN, M.; HEDGES, L.H.J.R.H. **Introduction to Meta-Analysis**. New York: Wiley, 2009.
- INTHOUT, J.; et al. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. **BMJ Open**. v. 6 n.7, 2016.
- BMJ BEST PRACTICE. **Appraising Systematic Reviews**. 2020. Acessado em 29 set. 2020. Online. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/appraising-systematic-reviews/>