

*Campus* Realengo

Curso de Graduação em  
Farmácia

Lucas Felix de Oliveira

Rio de Janeiro

2022

LUCAS FELIX DE OLIVEIRA

Perfil de consumo de glicocorticoides sistêmicos injetáveis em Hospital de alta complexidade no contexto da pandemia COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao IFRJ/campus Realengo, como cumprimento parcial das exigências para conclusão do curso.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> DSc. Samara Ramalho Matta e MSc Cristiano Vieira Tavares

Rio de Janeiro

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB7 6321

048p Oliveira, Lucas Felix

Perfil de consumo de glicocorticoides sistêmicos injetáveis em Hospital de alta complexidade no contexto da pandemia COVID-19 / Lucas Felix Oliveira - Rio de Janeiro, 2022.

24 f. ; 22 cm.

Orientação: Samara Ramalho Matta.

Coorientação: Cristiano Vieira Tavares.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. COVID-19. 2. Glicocorticoides. 3. Dexametasona. 4. Hidrocortisona. 5. Metilprednisolona. I. Matta, Samara Ramalho, **orient.** II. Tavares, Cristiano Vieira, **coorient.** III. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. IV. Título

CDU 615

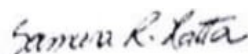
**LUCAS FELIX DE OLIVEIRA**

**Perfil de consumo de glicocorticoides sistêmicos injetáveis em Hospital de alta complexidade no contexto da pandemia COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Federal do  
Rio de Janeiro como requisito parcial  
para a obtenção do grau de Bacharel  
em Farmácia.


Aprovado em 21 / 06 / 2022.

Banca Examinadora



---

Profª DSc. Samara Ramalho Matta - (Orientadora)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



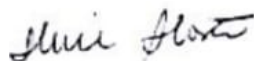
---

MSc Cristiano Vieira Tavares - (Orientador)  
Universidade Federal Fluminense (UFF)



---

Profª DSc Mariana Martins Gomes Pinheiro - (Membro Interno)  
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



---

MSc Aline Amaral Costa (Membro Externo)  
Universidade Federal Fluminense (UFF)

OLIVEIRA, L. F. *Perfil de consumo de glicocorticoides sistêmicos injetáveis em Hospital de alta complexidade no contexto da pandemia COVID-19*. 24 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Farmácia. Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro RJ, 2022.

## RESUMO

A pandemia causada pela COVID-19 causou uma percepção do aumento do consumo de diversos medicamentos, incluindo glicocorticoides. A discussão sobre benefícios e riscos da terapia com corticosteroides em pneumonia e síndromes respiratórias é controversa e anterior à pandemia de COVID-19. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar os registros de glicocorticoides sistêmicos injetáveis padronizados dispensados na farmácia do hospital em estudo, a fim de estimar um perfil histórico de consumo. Foi observado o efeito da pandemia na utilização dos medicamentos investigados. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo entre 2018 e 2021, utilizando dados de prontuários eletrônicos de medicamentos dispensados disponíveis na demonstração de prestação de contas da Subdivisão de Farmácia Hospitalar. Em geral, houve aumento no consumo de glicocorticoides injetáveis durante o período de pandemia, a Hidrocortisona 100mg coincidiu com seu pico de consumo no período com maior incidência de casos de COVID-19 no Brasil. Portanto, o COVID-19 supostamente contribuiu para o aumento do consumo de glicocorticoides no Hospital.

Palavras-Chave: COVID-19. Glicocorticoides. Dexametasona. Hidrocortisona. Metilprednisolona

OLIVEIRA, L. F. *Profile of injectable systemic glucocorticoid consumption in a high-complexity hospital in the context of the COVID-19 pandemic*. 24 p. Graduation in Pharmacy. Federal Institute of Education Science and Technology of Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro – RJ, 2022.

### **ABSTRACT**

COVID-19 outbreak has changed consumption profile of several drugs, including glucocorticoids. The discussion over benefits and risks of corticosteroid therapy in pneumonia and respiratory syndromes is controversial and earlier than COVID-19 pandemic. This research aimed to assess records of standardized injectable systemic glucocorticoids dispensed from the hospital pharmacy in study, to estimate a historical profile of consumption. The effect of the pandemic on the utilization of the investigated drugs was observed. A retrospective cross-sectional study was carried out between 2018 and 2021, using data from electronic records of dispensed drugs available in the accountability demonstration of the Hospital Pharmacy Subdivision. In general, there was an increase in the consumption of injectable glucocorticoids during the pandemic period, Hydrocortisone 100mg coincided their peak of consumption during the period with the highest incidence of COVID-19 cases in Brazil. Therefore, COVID-19 supposedly contributed to the increase in glucocorticoid consumption in the Hospital.

Keywords: COVID-19. Glucocorticoids. Dexamethasone. Hydrocortisone. Methylprednisolone

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CFT	Comissão de Farmácia e terapêutica
CMM	Consumo médio mensal
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i> , doença por coronavírus 2019
COX	Ciclo-oxigenase
CYP	Citocromo P450
F/A	Frasco-ampola
HSP	<i>Heat Shock Protein</i> , Proteínas de Choque Térmico
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule</i> , Molécula de adesão intercelular-1
IL	Interleucina
IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
IP10	Proteína induzida por interferon $\gamma$ -10
LPA	lesão pulmonar aguda
MCP1	Monocyte Chemoattractant Protein
MERS-CoV	Coronavírus associados à síndrome respiratória do Oriente Médio
NF- $\kappa$ B	Fator Nuclear $\kappa$ B
NK	Natural Killer
OMS	Organização mundial da saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PCR	Proteína C reativa
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
SARS-CoV	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> , Síndrome Respiratória Aguda Grave associada a coronavírus

SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i> , Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i> , Molécula de adesão vascular-1



## SUMÁRIO

<b><u>1. INTRODUÇÃO</u></b>	8
<u>1.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA COVID-19</u>	8
<u>1.2 FISIOPATOLOGIA E IMUNOPATOLOGIA</u>	9
<u>1.3 HISTÓRICO DO USO DE GLICOCORTICOIDES EM SÍNDROMES RESPIRATÓRIAS</u>	10
<u>1.4 FARMACOLOGIA DOS GLICOCORTICOIDES</u>	12
<u>1.4.1 Mecanismos de ação dos glicocorticoides</u>	13
<u>1.5 RECOMENDAÇÕES DE USO</u>	14
<b><u>2. OBJETIVOS</u></b>	16
<u>2.1 OBJETIVO GERAL</u>	16
<u>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	16
<b><u>3. METODOLOGIA</u></b>	17
<b><u>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</u></b>	18
<b><u>5. CONCLUSÃO</u></b>	21
<b><u>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</u></b>	22
<b><u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	23

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento no consumo de glicocorticoides sistêmicos durante a pandemia demanda a elaboração de estratégias de avaliação do novo perfil de utilização no ambiente de estudo. Esse trabalho apresenta dados da série histórica e consumo médio mensal de glicocorticoides injetáveis utilizados no Hospital que podem embasar estudos posteriores.

### 1.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA COVID-19

Em dezembro de 2019, a OMS recebeu diversos relatos de aumento anormal na incidência de pneumonias na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China. Tratava-se de uma nova cepa de coronavírus que até então não havia sido identificada em humanos (OMS, 2020). O SARS-Cov 2 (do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) é um vírus associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave, agente etiológico causador da COVID-19 (do inglês, *Coronavirus disease*).

O SARS-Cov 2 é um vírus de RNA fita simples, envelopado com nucleocapsídeo que junto com outras proteínas formam o invólucro de glicoproteínas, que conferem ao agente o formato de coroa quando observada em microscópio eletrônico, por isso são denominados Coronavírus, já que *corona* significa coroa em latim. No total, sete linhagens de coronavírus com potencial de infectar humanos foram caracterizadas.

A primeira identificação de um vírus da família Coronaviridae ocorreu no ano de 1962, na época responsável por provocar casos de infecção respiratória superior aguda (LIU; KUO; SHIH, 2020). Os coronavírus, até a década de 2000, não tinham relevância clínica significativa ou prioritária em contexto global, pois os sintomas da doença no trato respiratório inferior e superior causados pelos vírus eram leves. Porém, nas últimas duas décadas, três espécies com altos níveis de mutação, transmissão e patogenicidade foram identificadas o SARS-Cov, SARS-Cov2 e o MERS-CoV coronavírus associados à síndrome respiratória do Oriente Médio.

Os vírus da família Coronaviridae possuem alta capacidade de infectar uma grande variedade de hospedeiros sendo eles humanos ou animais. Isso se deve à sua capacidade de evolução genética em situações epidemiológicas que incluem cruzamento de barreiras de espécies, alta taxa de mutagênese, tropismo de tecido e patogenicidade (POLLARD, MORRAN; KALINOSKI, 2020; HABAS *et al*, 2020).

## 1.2 FISIOPATOLOGIA E IMUNOPATOLOGIA

A fisiopatologia da COVID-19 está diretamente relacionada a mecanismos inflamatórios e imunológicos e as características patológicas da COVID-19 incluem: edema extenso, formação de membrana hialina, infiltrado inflamatório, micro trombozes, fibrose, inativação de surfactantes, migração e ativação de neutrófilos e macrófago para os alvéolos e tecidos pulmonares que podem levar a tempestade de citocinas e conseqüentemente a manifestação da Lesão Pulmonar Aguda (LPA) e o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A principal característica da LPA é o aumento da permeabilidade dos capilares pulmonares e a migração de células imunes, como macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células dendríticas participando da resposta inflamatória contra o SARS-CoV-2 (QU *et al*, 2021).

A resposta imune inata rápida e bem coordenada é a primeira linha de defesa contra infecções virais e podem inativar o vírus através de anticorpos neutralizantes e as células infectadas são clareadas, mas quando as respostas imunes são desreguladas e exacerbadas ocorrem as principais causas imunopatologia (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017). O mecanismo fisiopatológico do SARS-COV-2 consiste na invasão de células epiteliais e alveolares e o desencadeamento de uma resposta imune em diferentes células de defesa como linfócitos T e B, monócitos, e células NK, que liberam de forma rápida, altas concentrações de citocinas e quimiocinas que provocam uma migração maciça de células pró-inflamatórias para os pulmões e causam resposta imunológica, que quando excessiva, pode provocar danos pulmonares e em outros tecidos (MARTIN-LOECHES E TORRES, 2021).

Os danos pulmonares difusos, infiltrados inflamatórios e trombose microvascular e lesões pulmonares mediadas por inflamação podem ser retardadas pelo uso de glicocorticoides resultando na redução da progressão da insuficiência respiratória. Uma das hipóteses mais aceitas para isso é que a resposta imunológica do hospedeiro desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da falência de órgãos. Uma parcela dos pacientes acometidos pela doença apresentou níveis elevados de marcadores pró-inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR), ferritina, IL1, IL-6, IL-8 quando comparados a grupos controle. Além disso, as citocinas IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  e as quimiocinas IP10 (do inglês, *Induced Protein by Interferon  $\gamma$ -10*), MCP1 (do inglês, *Monocyte Chemoattractant Protein 1*) se mostraram significativamente aumentadas em indivíduos com COVID-19 grave (HUANG *et al*, 2020).

### 1.3 HISTÓRICO DO USO DE GLICOCORTICOIDES EM SÍNDROMES RESPIRATÓRIAS

A relação benefício-risco da corticoterapia em pneumonias e síndromes respiratórias é uma discussão controversa e anterior à pandemia da COVID-19. Diversos estudos foram realizados em pneumonias causadas por diferentes agentes etiológicos e os resultados se mostraram heterogêneos.

Alguns estudos demonstraram que o uso de glicocorticoides em determinadas síndromes respiratórias exerceu efeitos deletérios que sobrepõem aos efeitos positivos, o que gerou a princípio preocupação da comunidade científica com relação a seu uso na COVID-19.

Com relação aos estudos que não defendem o uso de glicocorticoides, Arabi *et al.* e Ni *et al.* concluíram que a corticoterapia não influenciou estatisticamente na taxa de mortalidade e reduziu a depuração do RNA viral, o que aumentou o tempo de infecção e retardou a recuperação da doença (ARABI *et al*, 2018; NI *et al*, 2019).

Na mesma defesa, Russel e colaboradores (2020) concluíram que, corticosteroides suprimem a inflamação pulmonar, porém também inibem respostas imunológicas no combate aos patógenos. De acordo com artigo, pacientes que

receberam glicocorticoides foram mais propensos a necessitar de ventilação mecânica, vasopressores e terapia de substituição renal.

Em contrapartida aos supracitados, há muitas evidências de vantagens de glicocorticoides como em um estudo italiano randomizado duplo cego que verificou que o uso de hidrocortisona em baixas concentrações no tratamento prolongado de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) reduziu parâmetros como: níveis séricos de PCR, tempo de ventilação mecânica, tempo de resolução da pneumonia e internação hospitalar em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e melhorou a oxigenação alveolar (relação PaO<sub>2</sub>: FiO<sub>2</sub>). Também foi verificado efeito protetor da hidrocortisona contra choque séptico retardado (CONFALONIERI *et al*, 2005).

Amostras de plasma de pacientes com SRDA não resolvidos e tratados de forma prolongada com Metilprednisolona mostraram reduções progressivas e sustentadas nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como: TNF- $\alpha$  (do inglês, *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ), IL-1 $\beta$  e IL-6 circulantes em comparação com o grupo controle (HUANG *et al*, 2020).

Para o tratamento da COVID-19, os corticosteroides demonstraram resultados semelhantes ao tratamento de SRDA que apresentaram benefícios em seu uso como redução no tempo de ventilação mecânica e internação hospitalar que foram reduzidos em aproximadamente um dia, no entanto, os benefícios só foram observados em pacientes em estágio grave da doença que necessitavam de suporte respiratório invasivo e foram relatados hiperglicemia e maior risco de reinternação em pacientes que fizeram uso dos corticoides (BRIEL *et al*, 2018; HARRIS; CRANNAGE, 2021; SIEMIENIUK *et al*, 2020; TRAN *et al*, 2021).

Baseados nos resultados benéficos dos estudos recentes sobre a corticoterapia em casos de COVID-19, os glicocorticoides foram incorporados a lista de medicamentos recomendados pela OMS com a publicação do *Guideline Corticosteroids for COVID-19* em setembro de 2020.

#### 1.4 FARMACOLOGIA DOS GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides são moléculas de caráter lipofílico, sintetizadas a partir do colesterol e liberadas na corrente sanguínea pela glândula suprarrenal. As principais funções exercidas pelos glicocorticoides endógenos são metabólicas catabólicas como redução da captação de glicose, estímulo da gliconeogênese, aumento do armazenamento de glicogênio, redução da síntese e aumento da degradação de proteínas e ativação de lipases e imunossupressores reduzindo a expressão de células inflamatórias como eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos.

O cortisol é o glicocorticoide endógeno, em condições fisiológicas, na circulação sanguínea, são lançadas em média de 10 a 20 mg por dia. A concentração sérica de cortisol segue um ciclo circadiano com picos nas primeiras horas da manhã com decréscimo ao passar do dia, com leve aumento pós-prandial (KATZUNG; TREVOR, 2012).

Diversos fatores podem alterar a liberação de cortisol como estresse, uso de glicocorticoides exógenos, comprometimento hepático, mudanças na rotina de sono ou uso de medicamentos capazes de estimular ou inibir a atividade na enzima CYP3A4 como ansiolíticos e antibióticos (BECKER, 2013).

As indicações clínicas dos glicocorticoides sintéticos são variadas, entre os usos mais comuns estão: doenças inflamatórias crônicas e emergenciais, choque anafilático, nefrite lúpica, choque séptico, broncoespasmo grave entre outros (KATZUNG; TREVOR, 2012).

Os glicocorticoides agem de forma dose-dependente, ou seja, sua concentração é diretamente proporcional a eficácia terapêutica ou seus efeitos indesejados. Quando administrados em doses habituais terapêuticas, os corticosteroides reduzem as respostas de citocinas, cinética dos leucócitos, funções das células fagocíticas e imunidade mediada por células de defesa (BRIEGEL *et al*, 2001).

#### **1.4.1 Mecanismos de ação dos glicocorticoides**

Na terapêutica da COVID-19 o objetivo dos glicocorticoides é mitigar os sintomas modulando a resposta inflamatória e imunológica (JASIM, 2021). O

aumento sérico da concentração de glicocorticoides em doenças inflamatórias suprimem a produção de citocinas pró-inflamatórias, protegendo o hospedeiro de suas próprias reações de defesa, e a deficiência relativa de cortisol contribui para a resposta imune amplificada (BRIEGEL *et al*, 1994).

A resposta celular inflamatória é regulada principalmente por dois fatores: por receptores de glicocorticoides GR $\alpha$  e pelo NF- $\kappa$ B (do inglês: nuclear fator kappa B) que exercem efeitos antagônicos. Enquanto o NF- $\kappa$ B é ativado por sinais inflamatórios e é promotor da inflamação, os receptores GR $\alpha$  ativados por glicocorticoides endógenos ou exógenos inibem a resposta inflamatória. O NF- $\kappa$ B e o GR $\alpha$  podem se reprimir mutuamente por meio de interação entre proteínas que impedem a ligação do outro ao DNA e conseqüentemente sua transcrição. Logo, é essencial para a homeostasia que haja equilíbrio entre as atividades desses fatores. Ao inibir o fator de transcrição NF- $\kappa$ B, os corticoides reduzem a transcrição e tradução de fatores inflamatórios (MEDURI *et al*, 2002; JASIM, 2021).

O NF- $\kappa$ B atua como fator de transcrição primário de ação rápida, regulando diversas reações celulares como a resposta imune inata precoce do hospedeiro à infecção associada a estados inflamatórios crônicos, infecções virais, síndrome do choque séptico e falência de múltiplos órgãos. Os fatores que podem induzir a ativação do NF- $\kappa$ B são variáveis e incluem lipopolissacarídeos bacterianos, radiação ionizante, EROs, diversas citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , DNA e RNA viral, glutamato entre outras. Os fatores de transcrição ativados pelo NF- $\kappa$ B promovem a expressão gênica de uma grande variedade de citocinas como: IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , além de moléculas de adesão como ICAM, VCAM e E-selectina.

O receptor NF- $\kappa$ B localiza-se no citoplasma e após a ativação desassocia-se do I $\kappa$ B $\alpha$ , uma proteína inibitória, que sofre fosforilação mediada pela enzima I $\kappa$ B quinase (IKK). O NF- $\kappa$ B livre se transloca para o interior do núcleo celular ligando-se a genes inflamatórios alvos na região promotora e modulando positivamente a expressão de genes pró-inflamatórios e indução de citocinas. Portanto, a imunomodulação negativa dos níveis de ativação da via do NF- $\kappa$ B pode resultar em uma redução na tempestade de citocinas e aliviar a gravidade dos sintomas da COVID-19 (HARIHARAN *et al*, 2021).

Existem duas isoformas de receptores citoplasmáticos de glicocorticoides, o GR $\alpha$  e o GR $\beta$ . O GR $\alpha$  está expresso em uma grande variedade de células e quando ativado produz os efeitos biológicos dos glicocorticoides. Os GR $\alpha$  na forma inativa estão complexados a HSP (*Heat Shock Protein*). Os glicocorticoides provocam alteração na conformação dos receptores GR $\alpha$  causando dissociação do Hsp e formam complexos glicocorticoide-GR $\alpha$  que se transloca para o núcleo celular e se ligam ao elemento responsivo a glicocorticoides e regulam a transcrição gênica, podendo aumentar ou inibir a expressão de genes ligados a inflamação e imunidade. A isoforma GR $\beta$  funciona como inibidor da ação dos glicocorticoides, dificultando a ligação do complexo glicocorticoide-GR $\alpha$  ao fator responsivo a glicocorticoides (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Dentre os efeitos moleculares anti-inflamatórios resultantes da ativação dos receptores GR $\alpha$  destacam-se a redução de moléculas pró-inflamatórias como Interleucinas, fatores de adesão e crescimento, proteases e sua ação na via do ácido araquidônico como inibição das enzimas COX, fosfolipase A2 e por conseguinte a redução da síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Os mecanismos de imunossupressão dos glicocorticoides consistem na redução de interleucinas e células de defesa, como IL-2 e linfócitos T CD4, responsáveis pela amplificação linfocitária e pela resposta imunológica TH1 e TH2 respectivamente (PEREIRA *et al*, 2007).

## 1.5 RECOMENDAÇÕES DE USO

A classificação da COVID-19 quanto á gravidade se dá por critérios como saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>), frequência respiratória (FR) e sinais de SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo). A fase crítica se caracteriza pela presença da SRDA, sepse, ou outras condições que exijam terapias de suporte à vida como ventilação mecânica invasiva ou terapia vasopressora. A fase grave ocorre quando a saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) é menor que 90% em ar ambiente, FR maior que 30 respirações por minuto em adultos e em crianças maiores de 5 anos, uso de músculo acessório, incapacidade de completar frases, tiragem da



parede torácica, grunhidos, cianose central. A COVID-19 não grave é definida como a ausência dos sinais da classificação grave ou crítica (WHO, 2021).

De acordo com PETER e colaboradores (2021), o uso de glicocorticoides é recomendado apenas em pacientes hospitalizados que necessitem de oxigenoterapia e com o estado crítico da COVID-19. Em pacientes não graves a corticoterapia é contraindicada, pois está associada com a piora da evolução tardia.

A dose preconizada pela OMS é de 6 mg de dexametasona, podendo ser substituída por outros glicocorticoides em doses diárias equivalentes como Metilprednisolona 32 mg, Prednisona 40mg e Hidrocortisona 150 mg. A corticoterapia é recomendada durante um prazo de no máximo dez dias de tratamento, exceto em situações específicas como comorbidades que também necessitem o uso de glicocorticoides. É importante o monitoramento contínuo do índice glicêmico do paciente, independente do histórico pregresso de diabetes (BRASIL, 2021).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Investigar a relação entre a percepção do aumento do consumo de glicocorticoides no hospital durante o período da pandemia de COVID-19.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Realizar buscas nas literaturas científicas sobre o embasamento da indicação ou não indicação da terapia com glicocorticoides em pneumonias e síndromes respiratórias.

Analisar os registros de saída e mensurar quantitativamente o consumo de glicocorticoides sistêmicos injetáveis padronizados no hospital.

Interpretar os resultados obtidos e sugerir possível relação de causalidade entre a pandemia da COVID-19 e a alteração no perfil de consumo dos glicocorticoides.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo transversal de avaliação do consumo de glicocorticoides sistêmicos injetáveis em um hospital militar localizado no Rio de Janeiro, de médio porte e alta complexidade, com taxa de ocupação aproximada de 60% que inclui 200 leitos, centro cirúrgico, 20 leitos de unidade de terapia intensiva (UTI), atendimento médico ambulatorial e de urgência e emergência.

Foram analisados dados dos registros eletrônicos de saídas que constam nas prestações de conta da Subdivisão de Farmácia do hospital no período de março a dezembro entre 2018 e 2021. O mês de março foi escolhido como início do período de estudo por ser o mês em que o Diretor Geral da OMS (2020) declarou oficialmente a COVID-19 como uma pandemia. A fim de manter o padrão de comparação, descartou-se os meses de janeiro e fevereiro de todos os anos estudados.

A análise foi feita de forma individual para cada glicocorticoide: dexametasona 10mg/2,5mL ampola; hidrocortisona 100mg F/A; hidrocortisona 500mg/FA; metilprednisolona 125mg F/A e metilprednisolona 500mg F/A.

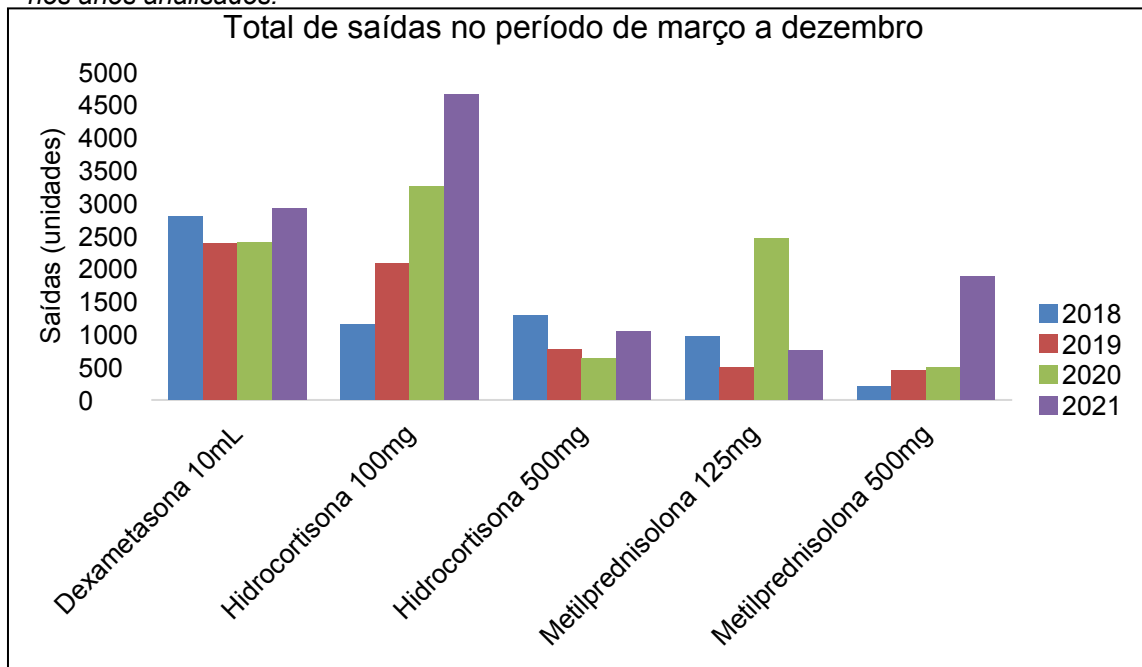
Os documentos usados como fonte para consulta e extração de dados foram os controles mensais usados pela Subdivisão de Farmácia para a prestação de contas do setor. A quantidade de glicocorticoides que foram dispensados mensalmente foi isolada e compilada em uma planilha eletrônica de *Excel*<sup>®</sup>. Posteriormente, esses valores foram somados para se obter o Consumo Histórico (CH) anual.

Além disso, foi calculado o CMM (Consumo Médio Mensal), com um recorte de tempo anual, realizando-se o cálculo por meio da soma das saídas divididas pelo total de meses analisados. Os resultados de CH e CMM foram representados graficamente.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No gráfico 1, estão registrados o número de saídas dos glicocorticoides injetáveis padronizados pesquisados neste estudo.

Gráfico 1- Número total de saídas de glicocorticoides injetáveis padronizados de março a dezembro nos anos analisados.



Fonte: Elaborado pelo Autor (2022)

A Hidrocortisona 100mg apresentou maior aumento de saídas durante a pandemia (2020 e 2021) em relação aos anos anteriores à pandemia. Em 2018, foram registradas 1150 saídas e em 2021 esse número subiu para 4657, um aumento de 305%, conforme o gráfico 1. A elevação no consumo se mostrou mais acentuada no período entre março a junho de 2021, o que coincidiu com o período de maior incidência de casos de COVID-19 no Brasil, cerca de 57 a 78 mil casos diários (WORLDMETER, 2022).

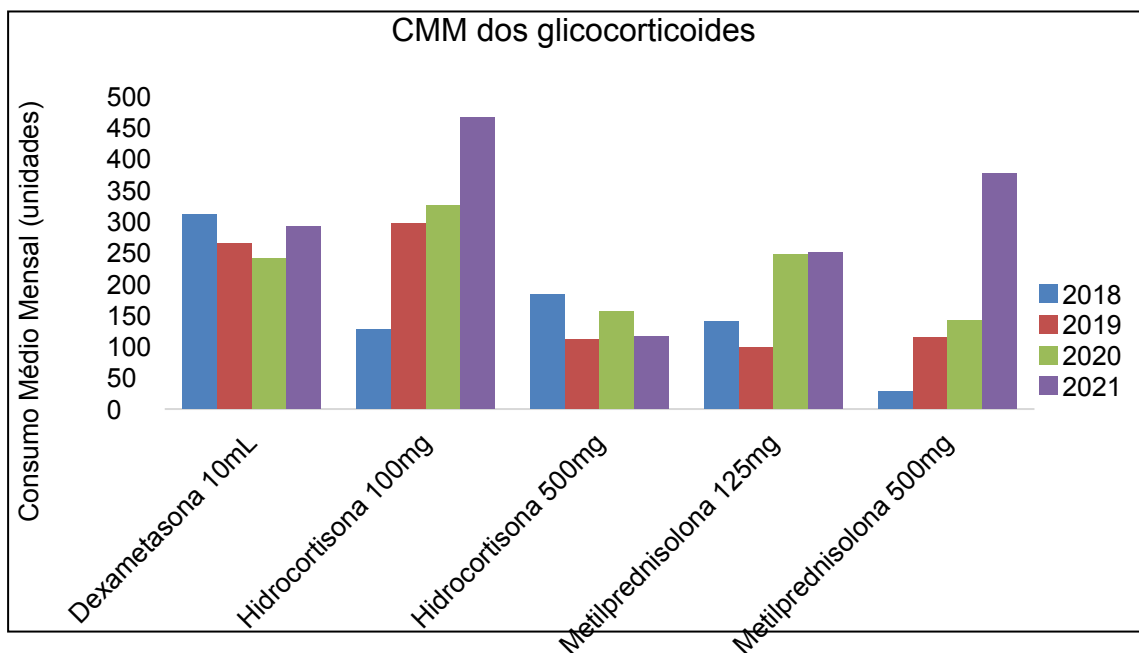
De 2018 a 2020, registrou-se uma tendência de queda de consumo de Hidrocortisona 500mg, devido à queda no número de saídas deste item do estoque.

Porém, em 2021 foi observado um aumento de 64% no consumo, quando comparado ao ano de 2020 (Gráfico 1).

As saídas de metilprednisolona de 125mg apresentaram um pico em 2020, enquanto as saídas de metilprednisolona de 500mg apresentaram um pico em 2021 (Gráfico 1).

No gráfico 2, estão registrados o CMM dos glicocorticoides injetáveis padronizados pesquisados neste estudo.

Gráfico 2- Consumo médio mensal (CMM) ajustado de glicocorticoides injetáveis padronizados na instituição entre os anos de 2018 e 2021



Fonte: Elaborado pelo Autor (2022)

A Hidrocortisona de 100mg e a Metilprednisolona 500mg seguiram tendência de crescimento no CMM ajustado nos anos 2020 e 2021, durante a pandemia.

Metilprednisolona 125mg em 2021 e a Hidrocortisona 500mg em 2020 apresentaram CMM inflacionados em relação ao consumo histórico. A Metilprednisolona 125mg em 2021 teve o maior CMM ajustado, porém teve o segundo menor número de saídas nos anos analisados. De modo análogo, a Hidrocortisona 500 mg em 2020 apresentou o segundo maior CMM ajustado, mesmo tendo o menor consumo entre os anos analisados. Esse fenômeno pode ser explicado pelo período prolongado de desabastecimento que induziu a redução no

número de saídas anuais, porém, nos meses em esses medicamentos estiveram disponíveis no estoque o número de saídas foi relativamente alto.

Uma hipótese para o baixo número de saídas de hidrocortisona 500mg no ano de 2020 em comparação aos outros anos é o desabastecimento no estoque desse medicamento ocorrido entre os meses de junho a outubro. A possível causa para o desabastecimento seria a dificuldade encontrada para a aquisição deste medicamento no mercado farmacêutico, dado o aumento da demanda devido aos casos de COVID-19.

## 5 CONCLUSÃO

De maneira geral, o consumo dos glicocorticoides injetáveis aumentou nos anos de 2020 e 2021, em comparação com os anos anteriores a pandemia.

Supõe-se que os glicocorticoides mais usados no Hospital para o tratamento da COVID-19 foram a Hidrocortisona 100mg, Metilprednisolona 125g e de 500mg baseados na tendência crescente de consumo desses medicamentos, observados no gráfico 1.

Esta pesquisa apresentou algumas limitações metodológicas como: ocorrência de períodos de desabastecimento, utilização de recortes temporais e a não discriminação da indicação dos glicocorticoides dispensados.

Uma causa importante para o desabastecimento de alguns glicocorticoides foi a dificuldade na aquisição dos medicamentos durante a pandemia, necessitando substituição dos glicocorticoides.

A corticoterapia continuou sendo empregada em outras doenças que também tem como protocolo de tratamento seu uso como: asma, doenças inflamatórias sistêmicas e artrite reumatoide. Como o estudo não restringiu apenas o uso nos casos de COVID-19, o uso em outras indicações não foi desconsiderado.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O autor deste trabalho foi estagiário no setor de farmácia do referido hospital no período compreendido entre janeiro a setembro de 2021, acompanhou a rotina dos profissionais de saúde e apoiou a realização de suas atividades.

Sugere-se que mais estudos sejam realizados com série histórica com maior volume de dados e maior refinamento dos dados tratados.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARABI, Y. M. *et al.* Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 6, p. 757–767, 15 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso . Ambulatorial do Paciente com Covid-19. Brasília, 2021.

BRIEGEL, J. *et al.* Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group. **The Clinical Investigator**, v. 72, n. 10, p. 782–7, 1994.

BRIEGEL, J. *et al.* Immunomodulation in Septic Shock: Hydrocortisone Differentially Regulates Cytokine Responses. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. suppl 1, p. S70–S74, fev. 2001.

BRIEL, M. *et al.* Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 3, p. 346–354, 18 jan. 2018.

CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 5, p. 529–539, 2 jul. 2017.

CONFALONIERI, M. *et al.* Hydrocortisone Infusion for Severe Community-acquired Pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 171, n. 3, p. 242–248, fev. 2005.

GURUPRASAD, L. Human SARS CoV-2 spike protein mutations. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 89, n. 5, p. 569–576, 17 maio 2021.

HARIHARAN, A. *et al.* The Role and Therapeutic Potential of NF-kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 1, p. 91–100, 7 fev. 2021.

HARRIS, L. K.; CRANNAGE, A. J. Corticosteroids in Community-Acquired Pneumonia: A Review of Current Literature. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 37, n. 3, p. 152–160, 22 jun. 2021.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 41, n. 12, p. 1100–1115, dez. 2020.

HORBY PETER, LIM WEI SHEN, E. J. R. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.

**New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693–704, 25 fev. 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

JASIM, U. T. CORTICOSTEROID THERAPY AND COVID-19. **International Journal of Business Management and Economic Review**, v. 04, n. 02, p. 125–127, 2021.

MARTIN-LOECHES, I.; TORRES, A. Corticosteroids for CAP, influenza and COVID-19: when, how and benefits or harm? **European Respiratory Review**, v. 30, n. 159, p. 200346, 31 mar. 2021.

MEDURI, G. U. *et al.* Prolonged Methylprednisolone Treatment Suppresses Systemic Inflammation in Patients with Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165, n. 7, p. 983–991, abr. 2002.

NI, Y.-N. *et al.* The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 99, 27 dez. 2019.

QU, L. *et al.* ACE2 and Innate Immunity in the Regulation of SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11483, 25 out. 2021.

SIEMIENIUK, R. A. *et al.* Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, p. m2980, 30 jul. 2020.

TRAN, V.-T. *et al.* Corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 4, p. 603–610, abr. 2021.

WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 26 set. 2021

WHO. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living Guidance, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> . Acesso em: 03 fev 2022

WORLDOMETER. Daily New Cases in Brazil. Dover, Delaware, USA. 2022. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/brazil/>. Acesso em: 31 mar 2022