

USO DO INIBIDOR DA IL-6 TOCILIZUMABE EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Antonio Silvinato, Wanderley Marques Bernardo, Idevaldo Floriano, Claudia Zenesi Cafalli, Mauricio Roberto Anhesini, Eliane Gomes Amorim, Nelmer Francisco Zaffalon Rodrigues, Jose Mario Alves Junior, Noele Hattori da Silva Ortega.

INTRODUÇÃO

O benefício dos glicocorticoides em pacientes criticamente enfermos apoia o conceito de que uma resposta inflamatória excessiva do hospedeiro é responsável por grande parte da doença grave e morte de Covid-19.

O estágio avançado da Covid-19 está associado a altos níveis de proteína C reativa (PCR) e citocinas, incluindo interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6)^(1,2).

A interleucina-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica produzida por vários tipos de células, incluindo linfócitos, monócitos e fibroblastos. A infecção por SARS-CoV-2 induz uma produção dependente da dose de IL-6 a partir de células epiteliais brônquicas. Em alguns pacientes, essa resposta se torna uma inflamação inespecífica, uma "tempestade de citocinas", envolvendo edema e infiltração de células inflamatórias nos pulmões⁽³⁾, levando à hipóxia, à insuficiência respiratória que foi considerada uma importante causa de progressão da doença, e até mesmo à morte de pacientes com Covid-19⁽⁴⁾.

Esses casos estão entre os mais graves. O anticorpo monoclonal recombinante tocilizumabe bloqueia os receptores de IL-6 sendo aprovado para uso em pacientes com distúrbios reumatológicos e síndrome de liberação de citocinas induzida por terapia do receptor de antígeno quimérico de células T.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e segurança do tratamento com tocilizumabe em pacientes com Covid-19.

MÉTODO

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽⁵⁾, e foi registrada no Prospero com o número CRD42021268227.

A dúvida clínica é: qual o impacto, nos desfechos mortalidade total (morte por qualquer causa), risco de ventilação mecânica e eventos adversos, do tocilizumabe no tratamento de pacientes internados com Covid-19 quando comparado ao tratamento convencional?

Os elementos de elegibilidade dos estudos são:

- 1.** Paciente adulto internado com Covid-19;
- 2.** Tratamento com tocilizumabe mais terapia padrão comparado com terapia convencional com ou sem placebo;
- 3.** Desfechos - morte (qualquer causa); ventilação mecânica; alta hospitalar e eventos adversos;
- 4.** Excluídos os desfechos - intermediários;
- 5.** Ensaio clínico randomizado Fase III;
- 6.** Sem limite de período ou idioma;
- 7.** Texto completo disponível para acesso;
- 8.** Tempo de seguimento: mínimo de 28 dias.

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a estratégia de busca - (COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS) AND (tocilizumab) AND Random*; e na Central / Cochrane com a estratégia de busca - (COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS) AND (tocilizumab). A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de junho de 2021 sendo realizada revisão sistemática segundo as recomendações do Prisma⁽⁵⁾.

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos morte, ventilação mecânica, alta hospitalar, eventos adversos e tempo de seguimento.

O risco de vieses será avaliado por meio dos itens do Rob 2⁽⁶⁾, acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do (s) estudo (s) (se não houver meta-análise) utilizando a terminologia GRADE⁽⁷⁾ em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro⁽⁷⁾ (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

Os resultados para os desfechos categóricos serão expressos por meio da diferença do risco entre a terapia com tocilizumabe e o tratamento convencional. Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de confiança de 95% (IC95%) e do número necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH).

Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns, estes serão agregados por meio da meta-análise, utilizando-se o software RevMan 5.4⁽⁸⁾, sendo a diferença de risco global a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

RESULTADOS

Na busca da evidência foram recuperados 171 artigos, sendo selecionados pelo título e resumo 9 estudos que avaliaram o uso do inibidor da IL-6 tocilizumabe no tratamento de pacientes internados com Covid-19, em comparação com terapia usual (cuidado padrão [SC]) com ou sem placebo. Os 9 estudos foram acessados, por atenderem aos critérios de elegibilidade, para análise do texto completo. Todos os 9 estudos⁽⁹⁻¹⁷⁾, cujas características estão descritas na tabela 1 (anexos), foram selecionados para suportar esta avaliação, sendo que os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências, figura 1 e tabela 2 (anexos).

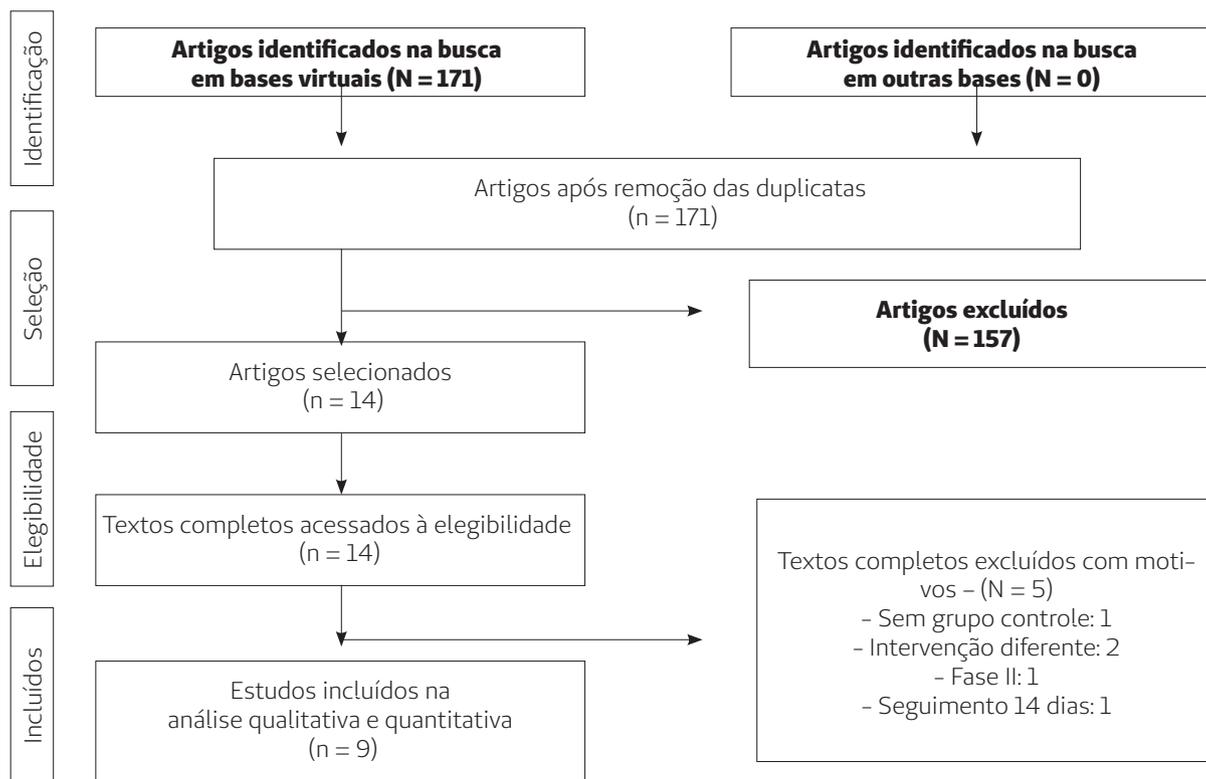


Figura 1. Diagrama de recuperação e seleção da evidência

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

A população incluída é de 6.489 pacientes internados com Covid-19 moderada/grave, submetidos a terapia com tocilizumabe (N = 3.358) comparada a tratamento usual com ou sem placebo (N = 3.131), e seguidos para medir os desfechos morte, ventilação mecânica, alta hospitalar e eventos adversos até 28-30 dias da internação (tabela 1- anexos).

Em relação ao risco de vieses dos 9 estudos incluídos⁽⁹⁻¹⁷⁾, 3 deles eram duplo cegos^(3,4) e apresentavam cegamento do avaliador^(12,13,16); dois tiveram perdas > 20%^(12,15); um não fez cálculo amostral e análise por ITT⁽⁹⁾; dois tiveram interrupção precoce^(14,17), podendo o risco global dos estudos ser considerado moderado (tabela 3).

Tabela 3. Risco de Vieses dos estudos incluídos

RISCO DE VIESES EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS										
ESTUDO	Rand.	Aloc.	Duplo cego	Ava-liador	Perdas	Carac. Prog.	Desfe-cho	Anal. ITT	Cál. Amostral	Inter. Precoce
Stone JH 2020	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Hermine O 2021	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rosas IO 2021	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Soin AS 2021	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Salama C 2020	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horby PW 2021	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Salvarani C 2020	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gordon AC 2021	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Veiga VC 2021	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Vieses dos estudos incluídos



Presença



Ausência



Risco de viés pouco claro

ITT (do inglês) = análise por intenção de tratamento.

Os nove estudos avaliaram o desfecho morte por qualquer causa⁽⁹⁻¹⁷⁾; 5 estudos ventilação mecânica^(11,12,14-16); 6 alta hospitalar^(9-11,13,14,16) e 8 eventos adversos graves^(9,10-17), todos desfechos em seguimento de até 28-30 dias, tabela 4.

RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Tabela 4. Resultado dos desfechos

Estudo	Morte 28-30 dias	Ventilação mecânica 28-30 dias	Alta hospitalar 28-30 dias	Eventos Adversos Graves
BACC Bay trial	TCZ 9/161	TCZ 11/161	TCZ 145/161	TCZ 28/161
Stone JH 2020	Plac. 3/81	Plac. 8/81	Plac. 70/81	Plac. 12/82
CORIMUNO-TOCI 1	TCZ 7/63	VM no dia 14	TCZ 52/63	TCZ 20/63
Hermine O 2021	SC 8/67		SC 49/67	SC 29/67
COVACTA	TCZ 58/294	TCZ 51/183*		TCZ 103/295
Rosas IO 2021	Plac. 28/144	Plac. 30/90*		Plac. 55/143
COVINTOC	TCZ 11/91	TCZ 14/91		TCZ 15/91
Soin AS 2021	SC 15/88	SC 13/88		SC 15/89
EMPACTA	TCZ 26/249	TCZ 20/249	TCZ 216/249	TCZ 38/250
Salama C 2020	Plac. 11/128	Plac. 16/128	Plac. 107/128	Plac. 25/127

Revisão SISTEMÁTICA

RECOVERY	TCZ 621/2022	TCZ 67/935*	TCZ 1150/2022	
Horby PW 2021	SC 729/2094	SC 86/933*	SC 1044/2094	
RCT-TCZ-COVID-19	TCZ 2/60	TCZ 6/60	TCZ 54/60	TCZ 1/60
Salvarani C 2020	SC 1/63	SC 5/63	SC 58/63	SC 2/63
REMAP-CAP	TCZ 87/353	Dados sem especificar tempo de seguimento	TCZ 190/353	TCZ 9/353
Gordon AC 2021	SC 134/402		SC 184/402	SC 11/402
TOCIBRAS	TCZ 14/65	Não relata quantas novas VM em 29 dias		TCZ 11/65
Veiga VC 2021	SC 6/64			SC 7/64

Plac. = placebo; TCZ = tocilizumabe; SC = cuidado padrão; * não recebiam VM na randomização

Desfecho morte em 28-30 dias

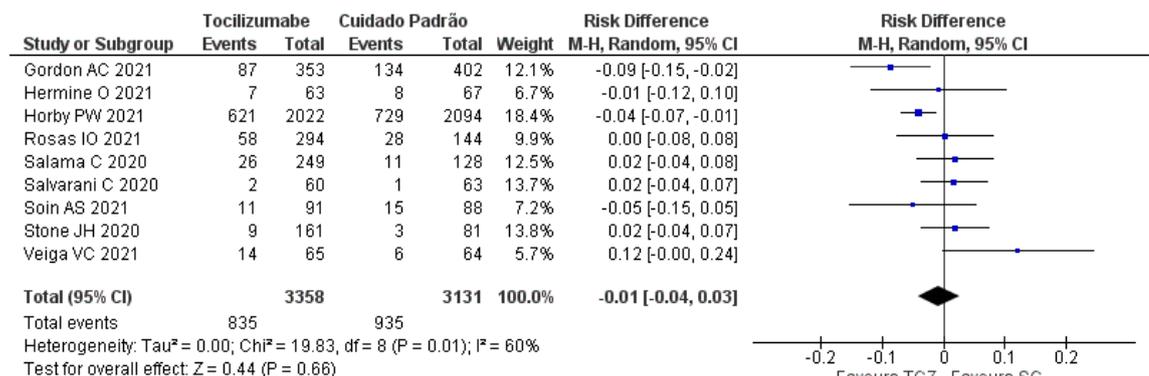


Figura 2 – Tocilizumabe versus cuidado padrão na incidência de morte até 28 dias

Noves estudos permitem avaliar o desfecho morte em 28-30 dias, com um total de 6.489 participantes, e comparando o TCZ + SC com cuidado padrão não houve diferença com significância estatística (RRA = -0.01; IC95% -0.04 a 0.03; p = 0.66; I² = 60%), figura 2. Qualidade da evidência baixa.

Desfecho ventilação mecânica 28-30 dias

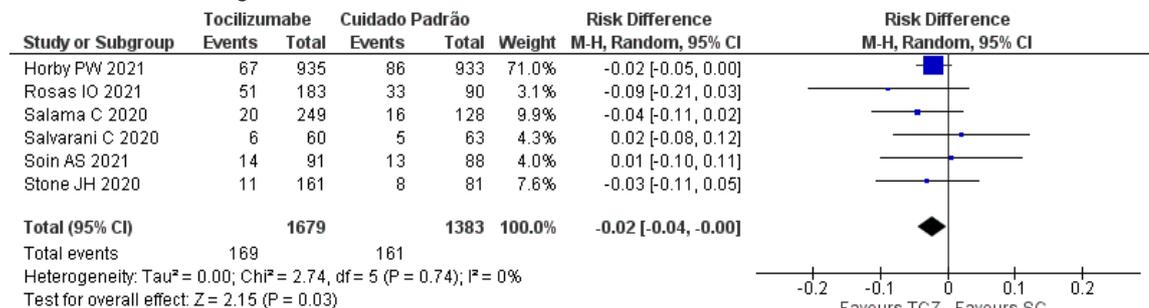


Figura 3 – Tocilizumabe versus cuidado padrão na incidência de ventilação mecânica até 28 dias

Seis estudos permitem avaliar o desfecho ventilação mecânica em 28-30 dias, com um total de 3.062 participantes, e comparando o TCZ + SC com cuidado padrão o TCZ reduz o risco de ventilação mecânica em 2% (RRA = -0.02, IC95% -0.04 a -0.00; p = 0.03; I² = 0%), sendo necessário tratar 20 pacientes para evitar uma VM (IC95% 25 a 400), figura 3. Qualidade da evidência baixa.

Desfecho alta hospitalar em 28-30 dias

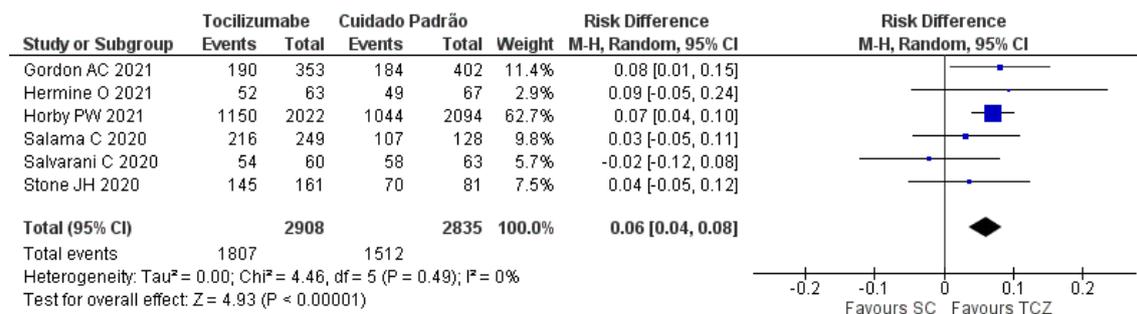


Figura 4 – Tocilizumabe versus cuidado padrão na incidência de alta hospitalar até 28 dias

Seis estudos permitem avaliar o desfecho alta hospitalar em até 28 dias, com um total de 5.743 participantes. Comparando o TCZ + SC com cuidado padrão houve um aumento de 6% (IC95% 4 a 8%) favorecendo o uso do TCZ (p < 0,00001), sendo necessário tratar 16 pacientes (IC95% 12 a 25) para obter uma alta hospitalar neste período; I²=0%, figura 4. Qualidade da evidência moderada.

Desfecho eventos adversos graves

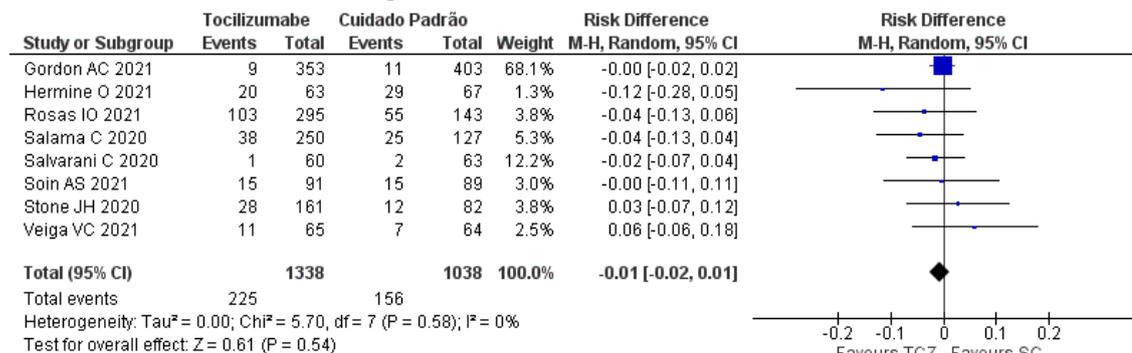


Figura 5 – Tocilizumabe versus cuidado padrão na incidência de eventos adversos graves até 28 dias

Oito estudos permitem avaliar o desfecho eventos adversos graves, com um total de 2.376 participantes. Comparando o TCZ + SC com cuidado padrão não houve diferença entre as duas condutas (RRA = -0.01, IC95% -0.02 a 0.01; p = 0.54; I² = 0%), figura 5. Qualidade da evidência moderada.

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS - GRADE

A qualidade da evidência na análise da comparação TCZ + SC versus SC variou de acordo com o desfecho analisado em um seguimento de 28-30 dias: morte (baixa), ventilação mecânica (moderada), alta hospitalar (moderada) e eventos adversos graves (moderada); GRADE, tabela 5 - anexos.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes internados com COVID-19 moderada/grave o tocilizumabe mais cuidado padrão comparado com apenas cuidado padrão:

- não há diferença para o risco de morte em até 28-30 dias;
- reduz o risco de ventilação mecânica em 2% (NNT = 20, IC95% 20 - 400), no seguimento de 28-30 dias;
- aumenta alta hospitalar em 6% (NNT = 16, IC95% 12 - 25), no seguimento de 28-30 dias;
- não há diferença para eventos adversos graves.

REFERÊNCIAS

1. Mehta, P, McAuley, D.F, Brown, M, Sanchez, E, Tattersall, R.S. & Manson, J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395, 1033–1034 (2020).
2. Siddiqi, H.K. & Mehra, M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 39, 405–407 (2020).
3. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest* 2016; 149(5): 1294–1301
4. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368(6490): 473–474
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
6. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
7. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
8. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
9. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.
10. Hermine O, Mariette X, Tharoux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):32–40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Er-

ratum in: *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):144. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198.

11. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.

12. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631066; PMCID: PMC7953459.

13. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332779; PMCID: PMC7781101.

14. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 1;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. PMID: 33080005; PMCID: PMC7577199.

15. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVIN-TOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 May;9(5):511-521. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676589; PMCID: PMC8078880.

16. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085857; PMCID: PMC7646626.

17. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021 Jan 20;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84. PMID: 33472855; PMCID: PMC7815251.

ESTUDOS EXCLUÍDOS (MOTIVOS EM TABELA 2 – ANEXOS)

1. Pomponio G, Ferrarini A, Bonifazi M, Moretti M, Salvi A, Giacometti A, et al. Tocilizumab in COVID-19 interstitial pneumonia. *J Intern Med.* 2021 May;289(5):738–746. doi: 10.1111/joim.13231. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33511686; PMCID: PMC8013903.
2. Rashad A, Mousa S, Nafady-Hego H, Nafady A, Elgendy H. Short term survival of critically ill COVID-19 Egyptian patients on assisted ventilation treated by either Dexamethasone or Tocilizumab. *Sci Rep.* 2021 Apr 23;11(1):8816. doi: 10.1038/s41598-021-88086-x. PMID: 33893337; PMCID: PMC8065149.
3. Strohhahn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, Trujillo JA, Yu J, Kacew AJ, et al. COVIDOSE: A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Tocilizumab in the Treatment of Noncritical COVID-19 Pneumonia. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Mar;109(3):688–696. doi: 10.1002/cpt.2117. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33210302; PMCID: PMC7753375.
4. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med.* 2021 Mar 9:1–9. doi: 10.1007/s11684-020-0824-3. Epub ahead of print. PMID: 33687643; PMCID: PMC7940448.
5. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multi-center trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother.* 2021 Jan;133:110825. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110825. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33378989; PMCID: PMC7524677.

ANEXOS

Tabela 2. Descrição das características dos estudos

ESTUDO	DESE- NHO ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO (N)	COMPARA- ÇÃO (N)	DESFECHOS	TEM- PO
BACC Bay	ECR	Inclusão: pacientes com síndrome respiratória aguda grave, infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) confirmada, estados hiperinflamatórios e pelo menos dois dos seguintes sinais: febre (temperatura corporal > 38 ° C), infiltrados pulmonares ou necessidade de oxigênio suplementar a fim de manter uma saturação de oxigênio maior que 92%.	N = 161 Tratamento padrão mais dose única de tocilizumabe (8 mg por quilograma de peso corporal).	N = 82 Placebo + SC	Intubação (ou morte, para pacientes que morreram antes da intubação). Mortes; Alta hospitalar; Ventilação mecânica.	28 dias
Stone JH 2020		Exclusão: recebendo oxigênio suplementar > 10 litros p/min; história recente de tratamento com agentes biológicos ou terapia imunossupressora de moléculas pequenas; recebendo outra terapia imunossupressora que os colocava em níveis mais elevados para risco de infecção ou se tiveram diverticulite.				

Revisão SISTEMÁTICA

<p>CORIMUNO-TOCI 1</p> <p>Hermine O 2021</p>	<p>ECR</p>	<p>Inclusão: pacientes com Covid-19 e pneumonia moderada ou grave que necessitavam de pelo menos 3 L/min. de oxigênio, mas sem ventilação ou admissão na unidade de terapia intensiva.</p> <p>Exclusão: oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica.</p>	<p>N = 63</p> <p>TCZ, 8mg / kg, por via intravenosa mais os cuidados habituais no dia 1 e no dia 3, se clinicamente indicado + cuidados usuais (SC).</p>	<p>N = 67</p> <p>SC = antibióticos, antivirais, corticosteroides, suporte vasopressor e anticoagulantes.</p>	<p>Pontuações superiores a 5 na escala WHO-CPS no dia 4 e sobrevivência sem necessidade de ventilação (incluindo ventilação não invasiva) no dia 14.</p> <p>Morte em até 28 dias; Alta hospitalar em até 28 dias, Eventos adversos graves em até 28 dias</p>	<p>60 dias</p>
<p>COVACTA</p> <p>Rosario IO 2021</p>	<p>ECR</p>	<p>Inclusão: adultos (≥ 18 anos) com pneumonia por Covid-19 grave, confirmada por exame de reação em cadeia da polimerase positivo, evidenciada por infiltrado torácico bilateral no RX de tórax ou CT; saturação de oxigênio de 93% ou menos ou uma razão da pressão parcial de oxigênio para a fração de oxigênio inspirada de menos de 300 mm Hg.</p> <p>Exclusão: risco de morte iminente e inevitável em 24 horas; tuberculose ativa ou infecção bacteriana, fúngica ou viral diferente da SARS-CoV-2.</p>	<p>N = 294</p> <p>Tocilizumabe (8 mg/kg) - máximo 800mg - IV.</p> <p>Segunda dose em 8 a 24 hs após a primeira (se não houver melhora clínica: febre mantida ou piora clínica) + SC.</p>	<p>N = 144</p> <p>Placebo + SC</p>	<p>Estado clínico no dia 28, conforme avaliado na escala ordinal de sete categorias.</p> <p>Morte; Eventos Adversos Graves; Ventilação Mecânica</p>	<p>28 dias</p>

<p>COVIN-TOC</p> <p>Soim AS 2021</p>	<p>ECR</p>	<p>Inclusão: adultos (≥ 18 anos) internados no hospital com Covid-19 moderada a grave (classificação do Ministério da Saúde da Índia) confirmado por PCR SARS-CoV-2 positivo.</p> <p>Moderada definida como frequência respiratória 15-30/min. e saturação de oxigênio no sangue [SpO₂] 90-94%; e grave definida como frequência respiratória ≥ 30/min. ou SpO₂ <90% no ar ambiente; ou síndrome da angústia respiratória aguda ou choque séptico.</p> <p>Exclusão: infecção tuberculosa ativa; infecção bacteriana, fúngica ou viral suspeita ou ativa (exceto hepatite C ou B tratada); risco de morte era; uso de drogas imunomoduladoras nos 6 meses anteriores; condições médicas ou anomalias laboratoriais graves; diagnóstico de doença reumática relacionada à imunidade ou recebendo corticosteroides equivalentes a metilprednisolona em uma dose de mais de 1 mg / kg por dia.</p>	<p>N = 91</p> <p>Tocilizumabe 6 mg / kg até uma dose máxima de 480 mg. Dose adicional poderia ser administrada se os sintomas clínicos pioraram ou não mostraram melhora dentro de 12h a 7 dias após a administração da primeira dose + tratamento padrão.</p>	<p>N = 88</p> <p>SC de acordo com os protocolos nos locais de estudo.</p>	<p>Proporção de pacientes com progressão da Covid-19 de moderada a grave ou de grave a óbito até o dia 14</p> <p>Morte; Ventilação Mecânica; Eventos adversos graves</p>	<p>28 dias</p>
--	------------	---	--	---	--	----------------

Revisão SISTEMÁTICA

<p>EM- PACTA</p> <p>Salama C 2020</p>	<p>ECR</p>	<p>Inclusão: ≥ 18 anos, internados com pneumonia por infecção de Covid-19, confirmado através de exame laboratorial pela técnica PCR e imagem através de CT; com saturação de O₂ < 94% em ar ambiente.</p> <p>Exclusão: pacientes com ventilação invasiva ou não invasiva; risco de morte iminente e inevitável em 24 horas; tuberculose ativa ou infecção bacteriana, fúngica ou viral diferente da SARS-CoV-2.</p>	<p>N = 249</p> <p>Uma ou duas doses de tocilizumabe intravenoso (8 mg por quilograma de peso corporal, até um máximo de 800 mg por dose) + SC.</p>	<p>N = 128</p> <p>SC</p>	<p>Ventilação mecânica (ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea) ou morte no dia 28.</p> <p>Morte; Alta hospitalar; Eventos adversos graves.</p>	<p>60 dias</p>
<p>RECO- VERY</p> <p>Horby PW 2021</p>	<p>ECR, plataforma.</p>	<p>Inclusão: adultos (≥ 18 anos), internados no hospital com suspeita clínica ou confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 progressiva, com hipóxia (saturação de oxigênio <92% no ar ambiente ou necessitando de terapia de oxigênio) e evidência de inflamação sistêmica (proteína C reativa ≥75 mg / L).</p> <p>Exclusão: hipersensibilidade a tocilizumabe, evidência de infecção tuberculosa ativa ou evidências claras de bactérias, fungos, vírus ou outras infecções ativas (além de Covid-19).</p>	<p>N = 2022</p> <p>Infusão única intravenosa durante 60 min. de tocilizumabe, estabelecida pelo peso corporal (800 mg se peso > 90 kg; 600 mg se peso > 65 e ≤90 kg; 400 mg se peso > 40 e ≤65 kg; e 8 mg / kg se peso ≤40 kg); uma segunda dose pode ser administrada 12-24h mais tarde se, na opinião do médico assistente, a condição do paciente não tiver melhorado. Acrescenta-se SC.</p>	<p>N = 2094</p> <p>SC</p>	<p>Morte; Alta hospitalar; Ventilação Mecânica nos pacientes sem VM na inclusão.</p> <p>Não descreve eventos adversos.</p>	<p>28 dias</p>

Revisão SISTEMÁTICA

<p>RCT-T-CZ-CO-VID-19</p> <p>Salvarani C 2020</p>	<p>ECR, coorte incorporada</p>	<p>Inclusão: adultos (≥ 18 anos) com pneumonia Covid-19 documentada por imagem radiológica, razão entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO₂ / FIO₂) entre 200 e 300 mmHg e fenótipo inflamatório definido por febre e proteína C reativa elevada.</p> <p>Exclusão: insuficiência cardíaca grave ou renal; gestante ou amamentando; uso de imunossupressores; pacientes que não aceitaram admissão em UTI.</p>	<p>N = 60</p> <p>Tocilizumabe 8mg/kg (máximo de 800mg), seguido por uma segunda dose após 12 horas + SC. (N= 60).</p>	<p>N = 63</p> <p>SC</p> <p>14 receberam TCZ</p>	<p>Entrada na UTI com ventilação mecânica invasiva, relação Pao₂ / Fio₂ inferior a 150 mm Hg</p> <p>Morte; Ventilação mecânica; Alta hospitalar.</p>	<p>30 dias</p>
<p>REMA-P-CAP</p> <p>Gordon AC 2021</p>	<p>ECR, plataforma adaptativa</p>	<p>Inclusão: pacientes adultos com Covid-19, dentro de 24 horas após o início do suporte de órgãos na unidade de terapia intensiva (UTI).</p> <p>Exclusão: presunção de morte iminente</p>	<p>N = 353</p> <p>Tocilizumabe (8 mg/kg) - máximo 800mg - IV em 1h; dose repetida em 12 ou 24hs, se a melhora clínica for insuficiente + SC</p>	<p>N = 402</p> <p>SC</p>	<p>Número de dias sem suporte respiratório e cardiovascular até o dia 21.</p> <p>Morte; Alta da UTI; Alta hospitalar; Eventos adversos graves.</p>	<p>90 dias</p>

<p>TOCI-BRAS</p> <p>Veiga VC 2021</p>	<p>ECR</p>	<p>Inclusão: síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2, confirmada por RT-PCR e com sintomas há mais de três dias; infiltrados pulmonares confirmados por CT de tórax ou RX; recebendo O₂ suplementar para manter a saturação de oxigênio maior que 93% ou recebendo ventilação mecânica < de 24 horas; níveis anormais de pelo menos dois biomarcadores séricos (Proteína C reativa, dímero D, lactato desidrogenase, ou ferritina).</p> <p>Exclusão: infecção não controlada ativa, níveis elevados de AST ou ALT maiores que cinco vezes o limite superior do normal e doença renal com uma filtração glomerular estimada de <30 mL / min / 1,72 m².</p>	<p>N = 65</p> <p>Tocilizumabe foi administrado como uma infusão intravenosa única na dose de 8 mg / kg (máximo de 800 mg) + SC.</p>	<p>N = 64</p> <p>SC</p>	<p>Estado clínico em 15 dias, avaliado com o uso de uma escala ordinal de sete níveis.</p> <p>Morte em 28 dias.</p>	<p>15 e 28 dias</p>
---	------------	---	---	-------------------------	---	---------------------

SC = cuidado padrão; WHO-CPS = World Health Organization 10-point Clinical Progression Scale;

Tabela 2. Estudos excluídos e motivos

ESTUDOS	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Pomponio G 2020	Sem grupo controle
Rashad A 2021	TCZ vs Dexametasona
Strohbehn GW 2020	Fase II, braço único - avalia dose
Wang D 2020	Seguimento de 14 dias
Zhao H 2021	TCZ vs Favipiravir

Tabela 5. Grade

Pergunta: Tocilizumabe comparado a cuidado padrão em pacientes internados com Covid-19

Contexto: Eficácia e segurança terapêutica

Certainty assessment							Nº		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe	Cuidado Padrão na COVID-19	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Morte 28-30 dias												
9	Ensaio clínico randomizado	Grave ^a	Grave ^b	Não grave	Não grave	Nenhum	835/3358 (24.9%)	935/3131 (29.9%)	Não estimável	10 mais por 1.000 (de 30 menos para 40 mais)	⊕⊕○○ Baixa	Importante
Ventilação mecânica 28-30 dias												

Certainty assessment							Nº		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Ou- tras consi- de- ra- ções	Tocilizumabe	Cuidado Padrão na COVID-19	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	Ensaio clínico randomizado	Grave ^c	Não grave	Não grave	Grave ^d	Nenhum	169/ 1679 (10.1%)	161/ 1383 (11.6%)	Não estimável	20 mais por 1.000 (de 0 menos para 40 mais)	⊕⊕○○ Baixa	Importante
Alta hospitalar 28-30 dias												
6	Ensaio clínico randomizado	Grave ^e	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	1807/ 2908 (62.1%)	1512/ 2835 (53.3%)	Não estimável	60 menos por 1.000 (de 80 menos para 40 menos)	⊕⊕○○ Moderada	Importante

Certainty assessment							Nº		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe	Cuidado Padrão na COVID-19	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos graves 28-30 dias												
8	Ensaio clínico randomizado	Grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	225/1338 (16.8%)	156/1038 (15.0%)	Não estimável	10 mais por 1.000 (de 10 menos para 20 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

Explanations

- a. Ausência de duplo cego e cegamento do avaliador, perdas acima de 20%, características prognósticas diferentes entre os grupos, falta de ITT, ausência de cálculo amostral, interrupção precoce.
- b. Heterogeneidade alta.
- c. Ausência de duplo cego e cegamento do avaliador, perdas acima de 20%, interrupção precoce.
- d. Intervalo de confiança largo.
- e. Ausência de duplo cego e cegamento do avaliador, falta de ITT, ausência de cálculo amostral, interrupção precoce..