

Uso do Tocilizumabe no Tratamento da COVID-19

Antonio Silvinato

Idevaldo Floriano

Wanderley Marques Bernardo

RELATÓRIO DE RESPOSTA RÁPIDA

Introdução

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).

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.

Dúvida clínica

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?

Metodologia

Critérios de elegibilidade:

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 3;
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 e na CENTRAL / Cochrane. A busca nestas bases de dados foi realizada até o mês de junho de 2021.

O risco de vieses para os ensaios clínicos randomizados será avaliado por meio dos itens da ferramenta RoB 2, acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave.

A qualidade da evidência será avaliada pelo sistema GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, usando o *software GRADEpro* e graduando em muito baixa, baixa, moderada e alta.

Os resultados para os desfechos categóricos serão expressos através da diferença do risco entre a terapia com tocilizumabe e o tratamento usual com ou sem placebo. 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).

Os desfechos comuns, serão agregados por meio da meta-análise, utilizando-se o *software RevMan 5.4*, sendo a diferença de risco global com intervalos de confiança de 95% (IC) a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência, que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

Resultado da Busca / População Incluída

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. Todos os 9 estudos foram selecionados para suportar esta avaliação.

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 convencional 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.

SUMÁRIO DE RESULTADOS - GRADE

Tocilizumabe comparado a Cuidado Usual para COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Contexto: Eficácia e segurança

Intervenção: Tocilizumabe

Comparação: Cuidado Usual

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty	O que acontece
				Diferença		
Morte Nº de participantes: 6489 (9 ECRs)	RR 0.89 (0.78 para 1.02)	29.9%	26.6% (23.3 para 30.5)	3.3% menos (6,6 menos para 0,6 mais)	⊕⊕○○ BAIXA ^{a,b}	ndn
Ventilação Mecânica Nº de participantes: 3062 (6 ECRs)	RR 0.78 (0.64 para 0.95)	11.6%	9.1% (7.5 para 11.1)	2.6% menos (4,2 menos para 0,6 menos)	⊕⊕○○ BAIXA ^{c,d}	ndn
Alta Hospitalar Nº de participantes: 5743 (6 ECRs)	RR 1.08 (1.01 para 1.15)	53.3%	57.6% (53.9 para 61.3)	4.3% mais (0,5 mais para 8 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^e	ndn
Eventos Adversos Graves Nº de participantes: 2376 (8 ECRs)	RR 0.90 (0.75 para 1.07)	15.0%	13.5% (11.3 para 16.1)	1.5% menos (3,8 menos para 1,1 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	ndn

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio ; ndn: nada digno de nota

Tocilizumabe comparado a Cuidado Usual para COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Contexto: Eficácia e segurança

Intervenção: Tocilizumabe

Comparação: Cuidado Usual

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais (95% CI)			Certainty	O que acontece
				Diferença		

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

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.

RESULTADOS

Em pacientes internados com COVID-19 moderada/grave o tocilizumabe mais cuidado usual comparado com apenas cuidado usual, em seguimento de 28-30 dias:

- o não há diferença para o risco de morte [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA BAIXA];
- o reduz o risco de ventilação mecânica em 2% (NNT = 20, IC95% 20 - 400) [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA BAIXA];
- o aumenta alta hospitalar em 6% (NNT = 16, IC95% 12 - 25) [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MODERADA];

- não há diferença para eventos adversos graves [QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MODERADA].

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes internados com COVID-19 moderada/grave o tocilizumabe mais cuidado usual em seguimento de 30 dias: não reduz o risco de morte (BAIXA CERTEZA); reduz ventilação mecânica em 2% (necessário tratar 20 para um benefício) [CERTEZA BAIXA] e aumenta alta hospitalar em 6% (necessário tratar 16 para um benefício (CERTEZA MODERADA]).

A relação risco/benefício é adequada.