



EFICÁCIA, SEGURANÇA, POSOLOGIA E CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM COVID-19 EM USO DE TOCILIZUMABE (ANTI-IL-6). Relatório técnico.

Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Instituto de Inovação, Pesquisa e Educação
Centro Internacional de Pesquisa. Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Grupo Elaborador – Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador

Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora

Lays Pires Marra – Pesquisadora

Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora

Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora

Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora

Diretor Executivo de Inovação, Pesquisa e Educação: Kenneth Nunes Tavares de Almeida

Diretor Executivo Médico: Antônio da Silva Bastos Neto

Diretor do Centro Internacional de Pesquisa: Álvaro Avezum Junior

Conflitos de Interesse: O grupo elaborador não tem conflitos a declarar.

Data da demanda: 03/04/2020

Data da entrega: 06/04/2020

Contexto

Este relatório técnico responde a uma solicitação do Comitê de Medicamentos do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, e visa avaliar a eficácia e a segurança da utilização de tocilizumabe (anti-IL6) *off-label* em pacientes com COVID-19. Adicionalmente, caso disponível, iremos descrever as características dos pacientes em uso, de modo a tentar estabelecer critérios para a indicação mais apropriada de tocilizumabe. Ademais, iremos descrever as pesquisas em vigência para teste do tocilizumabe em COVID-19 e elencar, caso haja algum, os guidelines que recomendam tocilizumabe para COVID-19.

Pergunta de pesquisa

Qual a eficácia, segurança e perfil do paciente com COVID-19 em uso de tocilizumabe?

Existem registros de ensaios clínicos para teste do tocilizumabe em pacientes com COVID-19?

Estratégias de busca

As buscas foram conduzidas nas bases Medline (via Pubmed), Embase e clinicaltrials.gov, no dia 05/04/2020.

Quadro 1: Bases de dados, estratégias de busca e seus respectivos resultados

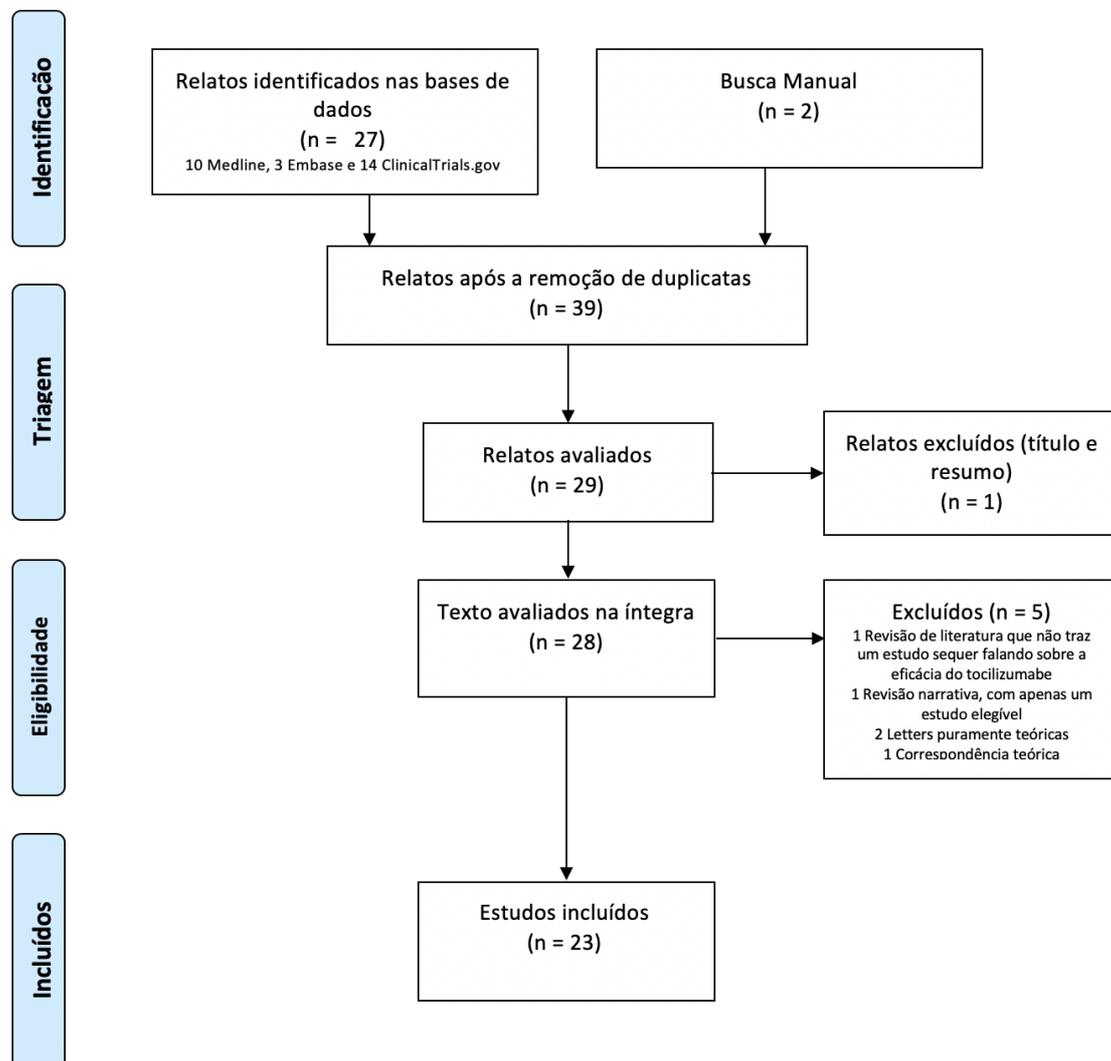
Base de dados	Estratégia de busca	Resultado (N)
Medline	((Coronavirus disease 2019 OR covid-19 OR covid 19 OR nCoV-2019 OR Severe acute respiratory syndrome coronavirus OR SARS-Cov-2 OR SARS-CoV2)) AND ("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab OR tocilizumabe)	10
Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'covid-19' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'ncov-2019' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'sars-cov-2' OR 'sars-cov2') AND [embase]/lim AND ('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab') AND [embase]/lim	3
ClinicalTrials	tocilizumab COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR nov-2019 OR COVID 19	15

Elegibilidade

Por meio das estratégias de busca acima, foram identificados 13 relatos nas bases primárias Medline e Embase, e adicionais 14 registros de ensaios clínicos no ClinicalTrials.gov. Por meio de busca manual, duas referências adicionais foram recuperadas. Sendo assim, avaliamos ao todo 29 referências. Nenhuma duplicata foi encontrada. Após a leitura de títulos e resumos, um relato foi excluído, restando 28 a serem avaliados por meio de leitura completa. Após a leitura do texto na íntegra, cinco estudos foram excluídos (1–5). O motivo de exclusão dos estudos lidos na íntegra é

detalhado no Quadro 2 a seguir. Sendo assim, 23 estudos foram considerados elegíveis, sendo 9 estudos originais (6–14) e 14 registros de ensaios clínicos (Figura 1). Os registros de ensaios clínicos serão mais bem detalhados a seguir.

Figura 1: Fluxograma PRISMA com o processo de seleção da evidência



Quadro 2: Estudos excluídos e seus respectivos motivos para a exclusão

Estudo	Motivo
Xie et al., 2020	Revisão narrativa que não envolveu nenhum estudo sequer sobre o tocilizumabe. Inclusive, sem a mínima base de evidência toma como conclusão um certo potencial terapêutico do Tocilizumabe em COVID-19.
Bernardo et al., 2020	Carta ao editor na qual os autores correlacionam casos de osteonecrose da mandíbula com o uso de tocilizumabe em outras condições que não COVID-19. Ademais, relatam que este fármaco e outros biológicos podem apresentar efeitos positivos em COVID-19, mas as fontes em que se baseiam não envolvem pacientes.
Lu et al., 2020	Revisão narrativa que cita um estudo chinês com 21 pacientes em uso de tocilizumabe. Preferimos incluir o estudo original.
Zumla et al., 2020	Correspondência que apenas menciona a existência de Tocilizumabe. Não existe nenhuma informação relevante no âmbito da COVID-19.
Ahmadpoor et al., 2020	Carta ao editor que cita estudo incluído e avaliado por nós. Portanto, preferimos manter apenas o estudo original.

Resultados dos estudos

Estudos originais publicados

As principais características dos estudos, população, objetivo e resultados estão exibidos no Quadro 3 a seguir.

Nove estudos foram incluídos nesta análise, sendo cinco relatos ou séries de casos (6,9,11–13) e quatro estudos de opinião (carta, revisão narrativa, mecanismo, correspondência) (7,8,10,14).

Três relatos de caso (6,9,12) mostraram pacientes específicos com comorbidades bem distintas. No estudo de Ferrey et al., 2020 (6), o paciente era um homem de 56 anos com doença renal em estágio final, diálise-dependente, que foi diagnosticado também com COVID-19. Além disto, esse paciente tinha outras comorbidades cardíacas. Esse paciente iniciou antibioticoterapia. Não foi elegível para uso compassivo de remdesivir e recebeu hidroxicloroquina e tocilizumabe. Segundo os autores, a introdução de tocilizumabe deveu-se ao aumento de citocinas inflamatórias, inclusive IL-6. Este paciente continuou piorando nos dias seguintes e nenhum resultado finalístico de eficácia do tocilizumabe é relatado. Mihai et al., 2020 (9) exibiram o caso de uma mulher de 57 anos com esclerose sistêmica (ES), diabetes mellitus e obesidade. Ela possuía doença pulmonar intersticial associada a ES e foi diagnosticada com COVID-19. Essa paciente já fazia uso de tocilizumabe quando foi diagnosticada com COVID-19.

Neste momento, a próxima dose de TOC foi postergada. A paciente se manteve estável por 10 dias e foi considerada curada. O estudo sugere que o uso prévio/precoce de TOC pode suavizar a COVID-19. Zhang et al., 2020 (12) mostra o caso de um homem de 60 anos com mieloma múltiplo (MM) e que foi diagnosticado com COVID-19. Este paciente recebeu quimioterapia para MM (bortezomibe, dexametasona e talidomida), metilprednisolona para sintomas respiratórios e tocilizumabe devido a aumento em IL-6. Os níveis séricos de IL-6 reduziram nos dias subsequentes, depois atingiram um pico de elevação, após a aplicação de TOC. De acordo com os autores, isto não necessariamente indica uma retomada da COVID-19, mas sim uma recuperação da resposta imune com aumento de células T.

A série de casos de Xu et al., 2020 (11) compreendeu 21 pacientes com COVID-19 e com média de idade de 57 anos. Destes, 17 eram graves e 4 eram críticos. O estudo objetivou mostrou a efetividade do TOC para a redução da necessidade de oxigenoterapia, melhora radiográfica e normalização de células sanguíneas/citocinas inflamatórias. O tratamento padrão protocolado no hospital foi lopinavir, metilprednisolona, outros analgésicos, oxigenoterapia e tocilizumabe (400 mg/IV uma dose). Os autores relataram normalização da temperatura corporal no dia seguinte à administração de tocilizumabe. Houve grande redução da necessidade de oxigenoterapia. As lesões foram absorvidas em 19/21 pacientes, com normalização de linfócitos e PCR cinco dias após a aplicação de TOC. Os autores relataram a não ocorrência de eventos adversos e não houve morte associada ao tratamento com TOC.

Outra série de caso não avaliou o uso de tocilizumabe, mas investigou o comportamento da concentração de células T e citocinas inflamatórias em pacientes com COVID-19 (13). Este estudo mostrou que pacientes em UTI têm menor número de células T que aqueles casos mais leves. Mostrou também que, dentro os casos não UTI, a contagem de células T era menor quanto maior fosse a gravidade. Na mesma proporção, os autores mostraram que pacientes em UTI ou mais graves apresentavam maiores concentrações de TNF-alfa, IL-6 e IL-10, em comparação com os casos menos graves e população sem COVID-19. Os autores sugerem que terapias alvo anticitocinas poderiam ser aplicadas.

Alguns estudos teóricos colocam cautela sobre o uso do tocilizumabe e outras drogas biológicas. Autores relatam que enquanto uns dizem que pode haver mediação da resposta imune, com diminuição de marcadores inflamatórios, outros especulam que pode haver superestímulo à infecção viral (7).

Alguns estudos enfatizam que respostas imunes excessivas podem desencadear tempestades de citocinas e causar danos a vários órgãos-alvo (8,14). Diretrizes recentes também apontam que um aumento progressivo da IL-6 pode ser um indicador de alerta clínico para a deterioração do COVID-19. Sendo assim, os autores especulam que o tocilizumabe pode reduzir IL-6 é mediar a resposta inflamatória em COVID-19 (8).

Mehta et al., 2020 colocam que um perfil de citocinas está associado à gravidade da doença COVID-19, caracterizada por aumento da interleucina (IL) -2, IL-7, fator estimulante de colônias de granulócitos, proteína induzível por interferon- γ 10, proteína induzível por interferon- γ 10, proteína quimioatraente de monócitos 1, proteína inflamatória de macrófagos 1- α e fator de necrose tumoral- α . Os autores sugerem que em casos de hiperinflamação o anti-IL-6 tocilizumabe pode ser útil (10).

É importante ressaltar que estas conclusões são obtidas de estudos não comparativos e baixíssimo rigor metodológico. Não houve nenhuma tentativa de controlar confundidores o que faz com que os achados sejam meramente ao acaso. Dessa forma, devido ao elevado risco de viés, os resultados precisam ser interpretados com cautela.

Quadro 3: Principais características dos estudos, seus participantes, metodologia, objetivos, resultados e rigor metodológico

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
Ferrey et al., 2020	Relato de caso	Um homem de 56 anos com doença renal em estágio final (secundária a nefropatia IgA confirmada por biópsia) e COVID-19, que dependia de diálise. Apresentava doença arterial coronariana com cardiomiopatia isquêmica e foi submetido a intervenção coronária percutânea nas artérias descendente anterior esquerda e coronária direita logo após o início da diálise.	Descrever um caso incomum nos EUA	Iniciou antibioticoterapia com ceftriaxona e azitromicina. Mesmo assim, teve piora da infiltração pulmonar pneumonia atípica e edema pulmonar. Devido a doença renal ele não foi candidato para remdesivir e iniciou hidroxicloroquina no sexto dia e tocilizumabe. De acordo com os autores, o tocilizumabe foi empregado pois continuava a elevar os marcadores inflamatórios, inclusive IL-6. Devido a superinfecção recebeu antibioticoterapia adicional com piperaciclina-tazobactam e vancomicina.	Piora pelos cinco próximos dias (dia 7 ao 11) sem maiores desfechos relatados. Nenhum resultado específico para o tocilizumabe foi avaliado.	Alto (relato de caso)

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
Bersanelli 2020	Comentário	NA	Descrever as possibilidades de uso de imunoterapia em pacientes com COVID-19, se baseando no uso de biológicos em câncer e outras infecções virais	NA	A autora começa falando que conclusões sobre o emprego de tocilizumabe em COVID-19 são precipitadas. Enquanto uns dizem que pode haver mediação da resposta imune, com diminuição de marcadores inflamatórios, outros especulam que pode haver superestímulo à infecção viral. A autora coloca que pode ser uma questão de tempo. O momento em que o paciente COVID-19 desenvolve a hiperativação patológica da resposta imune, eventualmente contribuindo para a lesão final, provavelmente está na fase tardia da manifestação da doença, ocorrendo juntamente com o desconforto respiratório. Além disso, o tempo também é importante no caso da imunoterapia, já que a maioria dos pacientes desenvolve eventos adversos imunomediados nos primeiros 6 meses após a primeira administração. Assim, uma certa cautela na administração de imunoterapia durante as pandemias pode ser aplicada principalmente nos pacientes que necessitam de início da terapia nos primeiros meses de tratamento. Pacientes mais propensos a desenvolver hiperativação imunológica provavelmente são aqueles com maior probabilidade de responder à imunoterapia. Como a imunoterapia pode restaurar a competência imune, se por um lado essa competência pode ser paradoxalmente necessária para desenvolver SARS, por outro lado, os aspectos epidemiológicos da infecção por SARS-CoV-2 representam uma probabilidade mais baixa de afetar esses pacientes em comparação com seus imunossuprimidos tratados com quimioterapia.	Alto (comentário)

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
Zhou et al., 2020	Revisão narrativa	NA	Descrever potenciais opções terapêuticas para COVID-19	NA	OS autores discutem que, para a infecção por COVID-19, estudos clínicos mostraram que os níveis séricos de mediadores inflamatórios em pacientes graves são significativamente mais altos do que os de pacientes menos graves. Respostas imunes excessivas podem desencadear tempestades de citocinas e causar danos a vários órgãos-alvo. Diretrizes recentes também apontam que um aumento progressivo da IL-6 pode ser um indicador de alerta clínico para a deterioração do COVID-19. Sendo assim, os autores especulam que o tocilizumabe pode reduzir IL-6 é mediar a resposta inflamatória em COVID-19.	Alto (Revisão narrativa - não sistemática).

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
Migai et al., 2020	Relato de caso	Uma mulher de 57 anos com esclerose sistêmica (ES), diabetes mellitus tipo 2 e obesidade grau I (OMS). A doença pulmonar intersticial associada à ES (ES-ILD), com dispneia, tosse e esforço, foi a principal manifestação de órgão, associada a poliartrite simétrica, não erosiva e reagentes de fase aguda elevados.	Descrever um relato de caso	Tocilizumabe foi iniciado em 8mg/Kg por infusão IV a cada 4 semanas.	<p>Quatro semanas após a última infusão de tocilizumabe a paciente foi diagnosticada com COVID-19 e a próxima dose de tocilizumabe foi adiada. Os sintomas se mantiveram leves e após 10 dias a paciente estava livre de sintomas. Após os testes negativos ela foi autorizada a voltar a receber tocilizumabe.</p> <p>Embora esses agentes sejam imunossuppressores e, portanto, formalmente contraindicados em pacientes com infecções ativas, eles podem mostrar benefícios em certos subgrupos da SARS associada ao COVID-19. Além disso, conforme os autores, o caso indica que o tratamento com bloqueador da IL-6 administrado para doenças autoimunes crônicas, como artrite reumatoide ou doença do tecido conjuntivo, pode até impedir o desenvolvimento de COVID-19 grave. Embora os autores estejam cientes das limitações das observações de caso único, acreditam que o relato de caso apresentado apoie essa hipótese.</p>	Alto (relato de caso)
Mehta et al., 2020	Correspondência	NA	Descrever a possibilidade de super inflamação em COVID-19 e o possível papel terapêutico de medicamentos biológicos	NA	Um perfil de citocinas está associado à gravidade da doença COVID-19, caracterizada por aumento da interleucina (IL) -2, IL-7, fator estimulante de colônias de granulócitos, proteína induzível por interferon- γ 10, proteína induzível por interferon- γ 10, proteína quimioatraente de monócitos 1, proteína inflamatória de macrófagos 1- α e fator de necrose tumoral- α . Os autores sugerem que em casos de hiperinflamação o anti-IL-6 tocilizumabe pode ser útil. No entanto, nenhum resultado específico é mostrado.	Alto (opinião)

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
Zhang et al., 2020	Relato de caso	Homem de 60 anos com mieloma múltiplo e que foi diagnosticado com COVID-19 em Wuhan, China. Esse paciente recebeu um ciclo de quimioterapia com bortezomib, talidomida e dexametasona, seguido por talidomida apenas, pois o paciente se recusou aos demais fármacos.	Descrever um caso de COVID-19 com mieloma múltiplo	<p>Quimioterapia para MM: bortezomibe, dexametasona e talidomida;</p> <p>Metilprednisolona para sintomas respiratórios</p> <p>Tocilizumabe devido a aumento em IL-6.</p>	<p>Na admissão, o que mais chamou a atenção foi o elevado índice de IL-6 (IL-6 level, pg/mL (referência 0.1-2.9) (medido: 121.59)).</p> <p>Esse paciente apresentou opacidade em vidro fosco dois dias após a admissão. Considerando o encurtamento da respiração, esse paciente recebeu infusão de metilprednisolona entre os dias 2 a 6.</p> <p>Esse paciente recebeu então tocilizumabe, o nível sérico de IL-6 reduziu gradualmente até o dia 10 e depois passou um pico de elevação e por fim atingiu o seu valor mais baixo. É importante ressaltar que, mesmo tendo reduzido, ainda se encontrava acima da faixa de referência. De acordo com os autores, este pico de IL-6 não quer dizer uma retomada da COVID-19, mas sim que houve recuperação de células T.</p> <p>No dia 19 as opacidades pulmonares já haviam melhorado e o paciente foi declarado curado. Conforme os autores, as condições clínicas do paciente se recuperaram gradualmente após o tratamento com tocilizumabe.</p>	Alto (relato de caso)
Zhang et al., 2020b	Estudo mecanístico	NA	Descrever a síndrome de liberação de citocinas e seu papel na patogenicidade de COVID-19, com potencial terapêutico para anti IL-6 tocilizumabe	NA	o tratamento da tempestade de citocinas tornou-se uma parte importante do resgate de pacientes graves. A interleucina-6 (IL-6) desempenha um papel importante na síndrome de liberação de citocinas (RSC). Se ele puder bloquear a via de transdução de sinal da IL-6, espera-se que ele se torne um novo método para o tratamento de pacientes graves.	Alto (estudo mecanístico)

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
Diao et al., 2020	Série de casos	522 pacientes (idade entre 5 dias e 97 anos) com confirmação laboratorial de COVID 19 em dois hospitais de Wuhan (admitted into the General Hospital of Central Theatre Command or Hanyang). Esses foram comparados a 40 voluntários sadios (2 a 62 anos) que adentraram os hospitais por outros motivos. O estudo é retrospectivo (Hospital)	Avaliar o quantitativo de células T em pacientes com e sem COVID-19, correlacionando esse valor com as medidas de citocinas inflamatórias e estratificando por grupos de gravidade ou etários.	Quantificação de células T e doseamento de citocinas. Nenhuma intervenção farmacológica foi diretamente avaliada.	<p>dos 522, 499 tiveram contagem de linfócitos. 75,75% (359/499), 75,95% (379/499) e 71,54% (357/499) dos pacientes tiveram contagens notavelmente baixas de células T totais, contagens de células T CD4 + e CD8 +, respectivamente.</p> <p>As contagens de células T totais, CD4 + e CD8 + foram significativamente mais baixas em pacientes na UTI do que em casos não na UTI (p<0,01).</p> <p>o menor número de células T foi encontrado em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, sugerindo uma causa potencial para maior suscetibilidade em pacientes idosos (p<0,0001).</p> <p>Entre 212 casos não UTI, 151 casos eram leves / moderados, 40 casos graves, enquanto 13 casos em estado crítico e 8 morreram. A análise estatística mostrou que o número de células T, incluindo células T totais, CD 4+ e CD CD8 + em grupos graves, críticos e pericidos, é significativamente menor do que no grupo leve / moderado (p<0,01). Esse resultado sugere que intervenções agressivas podem ser necessárias para pacientes não pertencentes à UTI, mesmo na ausência de sintomas mais graves, caso a contagem de células T caia abaixo do limiar crítico.</p> <p>os autores descobriram que os níveis de TNF-α, IL-6 e IL-10 aumentaram significativamente em pacientes infectados, e as análises estatísticas demonstraram que seus níveis em pacientes na UTI são significativamente</p>	Alto (Apesar do caráter comparativo, este estudo não apresenta características de coorte: nenhum seguimento planejado, retrospectivo com revisão de prontuário; nenhum controle por confundidor nas análises estatísticas, nenhuma descrição adequada de características da população (muito heterogênea), e nem todos foram avaliados (perda)).

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
					maiores do que em pacientes não na UTI (p<0,05 para TNF e p<0,0001 para IL-6 e IL-10). Os Autores sugerem que com isso há possibilidade do emprego de terapias direcionadas as citocinas.	
Xu et al., 2020	Série de casos	21 pacientes com COVID-19, dos quais 17 eram casos graves e 4 críticos. A média de idade era de 56,8 (16,5 DP) e 87,5% do sexo masculino. Eles foram atendidos no The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China	Mostrar os resultados de eficácia e segurança com o tocilizumabe, em termos de resposta clínica (redução da necessidade de O ₂ , melhora radiográfica) e normalização de células sanguíneas e marcadores inflamatórios	Todos receberam cuidado padrão definido em protocolo do hospital: incluindo lopinavir, metilprednisolona, outros analgésicos e oxigenoterapia, e adicionados ao tocilizumabe (Roche Pharma (Schweiz) Ltd, B2084B21), prescrevendo 400 mg uma vez IV	<p>85,7% receberam tocilizumabe uma vez e 3 receberam duas vezes, devido a febre em 12 h.</p> <p>A temperatura corporal voltou ao normal no dia seguinte ao TOC e permaneceu estável desde então.</p> <p>Um paciente não precisou de mais oxigenoterapia. Quinze pacientes (15/20, 75,0%) haviam diminuído a ingestão de oxigênio. Um paciente foi retirado do ventilador no primeiro dia após o tocilizumabe. Um paciente crítico apresentou extubação traqueal e recuperou a consciência no quinto dia. Outra pessoa que já havia recebido ventilação invasiva reduziu os parâmetros do ventilador e esperava desligá-lo em breve.</p> <p>Após o tratamento, a tomografia computadorizada mostrou que as lesões foram absorvidas em 19 pacientes (90,5%) e um pouco de melhora nas demais. Dezenove pacientes (90,5%) receberam alta, incluindo dois pacientes críticos e o restante permaneceu em observação hospitalar, mas a temperatura corporal permaneceu normal e todos os sintomas melhoraram notavelmente. O tempo médio de internação foi de 13,5 ± 3,1 dias após o tratamento com tocilizumabe. Não houve relatos de infecção pulmonar subsequente e deterioração da doença ou</p>	Alto (Série de casos) - comparações sem ajustes por confundidores.

Autor/ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenções	Resultados	Risco de viés
					<p>morte. Durante o tratamento com tocilizumab, não foram relatadas reações adversas a medicamentos</p> <p>Contagem de linfócitos ref. 20-50: Antes do TOC: 15.52 ± 8.89 (17/20, 85.0%); Dia após: 11.78 ± 11.36 (16/18, 88.9%); Dia 3 após: 16.93 ± 13.59 (14/21, 66.7%); Dia 5 após: 22.62 ± 13.48 (9/19, 47.4%).</p> <p>Proteína C reativa (mg/L), ref. 0-5: Antes de TOC: 75.06 ± 66.80 (20/20, 100%); Dia 1 após TOC: 38.13 ± 54.21 (17/18, 94.4%); Dia 3 após TOC: 10.61 ± 13.79 (10/20, 50.0%); Dia 5 após TOC: 2.72 ± 3.60 (3/19, 15.8%)</p>	



Resultados dos Registros de ensaios clínicos

Foram encontrados 15 registros de ensaios clínicos, sendo todos eles para tratar pneumonia por COVID-19. Nenhum resultado ainda está disponível. Maiores informações quanto a dose, comparações, número de pacientes e status podem ser visualizados no Quadro 4 a seguir.

Quadro 4: Registros de ensaios clínicos encontrados na base ClinicalTrials.gov

Número CT	Título	Status	Intervenções	Outcome Measures	Fase	Número	Datas
NCT04317092	Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)	Recrutando	Braço único: Tocilizumabe 8 mg/kg (até máximo de 800mg por dose), intervalo de 12h.	Mortalidade, nível de interleucina 6, contagem linfocitária, PCR, parâmetros de oxigenação, mudança no SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), eventos adversos, resposta radiológica, duração da internação, remissão respiratória.	Fase 2	330	início: 19 de março de 2020; resultados primários: 19 dezembro 2020; finalização: 19 de dezembro de 2022
NCT04335071	Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial of Tocilizumab in the Treatment of Coronavirus Induced Disease (COVID-19) (CORON-ACT)	Ainda não recrutando	Tocilizumabe = 8 mg/kg peso corporal, dose máxima 800 mg versus placebo	Primários: internações, intubações e morte	Fase 2	100	Início: Abril 2020; resultados primários: outubro 2020; finalização: outubro 2020
NCT04331795	Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonitis	Ainda não recrutando	Um braço com tocilizumabe 200 mg dose única (segunda dose a depender da gravidade - PCR) versus Tocilizumabe 80 mg dose única (segunda dose a depender da gravidade - PCR)	Resposta clínica, Resposta bioquímica, sobrevida global, alta hospitalar, progressão de pneumonite, taxa de ventilação mecânica, duração da ventilação, tempo de ventilação, taxa de utilização de vasopressor, número de dias de UTI	Fase 2	50	Início 3 de abril de 2020; resultados primários: 01 julho 2020; Finalização: dezembro de 2020.
NCT04332913	Efficacy and Safety of Tocilizumab in the Treatment of SARS-Cov-2 Related Pneumonia	Ainda não recrutando	Braço único: tocilizumab (dose de 400 mg IV dose única, com possível segunda dose em caso de não melhora clínica)	Primário: porcentagem de pacientes com recuperação completa, definido como normalização da saturação	coorte	30	Início: abril 2020; Resultados primários: 31 dezembro 2020; finalização: 21 de março de 2021.
NCT04310228	Favipiravir Combined With Tocilizumab in the	Recrutando	Três braços: 1: favipiravir 1600mg de cada vez, duas vezes por dia; do 2º ao 7º dia, 600mg por vez, duas vezes ao dia. Administração oral, o número máximo de dias	Cura clínica, Carga viral zerada, duração da febre, melhora da imagem do pulmão, mortalidade, taxa de ventilação, tempo de hospitalização	Não descrito	150	Início: 08 de março de 2020; Resultados primários: maio

Número CT	Título	Status	Intervenções	Outcome Measures	Fase	Número	Datas
	Treatment of Corona Virus Disease 2019		<p>necessários não é superior a 7 dias. Associado ao tocilizumab: A primeira dose é de 4 a 8 mg / kg e a dose recomendada é de 400 mg. Para pacientes com febre, é aplicada uma aplicação adicional (a mesma dose de antes) se ainda houver febre dentro de 24 horas após a primeira dose e o intervalo entre dois medicamentos \geq 12 horas. Infusão intravenosa, o número máximo acumulado é de dois e a dose única máxima não excede 800 mg.</p> <p>2: favipiravir 1600mg de cada vez, duas vezes por dia; do 2º ao 7º dia, 600mg por vez, duas vezes ao dia. Administração oral, o número máximo de dias necessários não é superior a 7 dias.</p> <p>3: tocilizumab: A primeira dose é de 4 a 8 mg / kg e a dose recomendada é de 400 mg. Para pacientes com febre, é aplicada uma aplicação adicional (a mesma dose de antes) se ainda houver febre dentro de 24 horas após a primeira dose e o intervalo entre dois medicamentos \geq 12 horas. Infusão intravenosa, o número máximo acumulado é de dois e a dose única máxima não excede 800 mg.</p>				de 2020, finalização: maio de 2020.
NCT04320615	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia	Ainda não recrutando	1 infusão intravenosa (TC) de TCZ, dosada em 8 mg / kg, até uma dose máxima de 800 mg. Pode ser administrada até 1 dose adicional se os sintomas clínicos piorarem ou não apresentarem melhora. Versus placebo	Estado clínico avaliado usando uma escala ordinal de 7 categorias Tempo até melhora clínica (TTCI), definido como uma pontuação nacional de alerta precoce 2 (NEWS2) de \leq 2 Mantido por 24 horas Tempo para melhora de pelo menos 2 categorias em relação a Linha de base em uma escala ordinal de 7 categorias de estado clínico Incidência de ventilação mecânica Dias sem ventilador até o dia 28 Dias sem falha de órgãos até o dia 28 Incidência de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) Duração da permanência na UTI Tempo à falha clínica Taxa de mortalidade Tempo para alta hospitalar Duração do tempo com oxigênio suplementar Percentual de participantes com eventos adversos COVID-19 (SARS-CoV-2) Carga viral ao longo do tempo Tempo para reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa RT-PCR) Negatividade do vírus Proporção de participantes com infecção pós-	Fase 3	330	Início: 03 de abril 2020; resultados primários: 31 de agosto de 2021; Conclusão: 30 de setembro de 2021

Número CT	Título	Status	Intervenções	Outcome Measures	Fase	Número	Datas
				tratamento Concentração sérica de IL-6 Concentração sérica de sIL-6R Concentração sérica de ferritina Concentração sérica de proteína C reativa (PCR) Concentração sérica de TCZ			
NCT04306705	Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19	recrutando	Tocilizumabe 8 mg/Kg uma vez; ou terapia de substituição renal contínua por 3 vezes ou mais consecutivas; ou Terapia padrão de atendimento de acordo com as políticas ou diretrizes locais escritas e inclui o equilíbrio de eletrólitos e ácido-base, fornecimento de suporte enteral ou parenteral de nutrientes, antibioticoterapia, oxigenoterapia e ventilação não invasiva.	Proporção de participantes com normalização da febre e saturação de oxigênio até o dia 14 Duração da hospitalização Proporção de participantes com normalização da febre até o dia 14 Alteração da linha de base no glóbulo branco e contagem diferencial Tempo para o primeiro negativo em 2019 romance Corona virus RT -PCR Mortalidade por todas as causas Alteração da linha de base na hsCRP Alteração da linha de base nas citocinas IL-1CEs, IL-10, sIL-2R, IL-6, IL-8 e TNF- ± proporção de células T CD4 + CD3 / CD8 + CD3	Coorte	120	Início: 20 fevereiro 2020; resultados primários: 30 de maio de 2020; conclusão: 20 de junho de 2020
NCT04331808	Cohort Multiple Randomized Controlled Trials Open-label of Immune Modulatory Drugs and Other Treatments in COVID-19 Patients - Tocilizumab Trial - CORIMUNO-19 - TOCI (CORIMUNO-TOCI)	Ainda não recrutando	Tocilizumabe 8 mg/Kg no dia 1 e depois uma segunda dose no dia 3 em caso de não resposta (necessidade de oxigênio)	Sobrevivência sem necessidade de utilização do ventilador no dia 14. Escala de progressão da OMS <= 5 no dia 4 Incidência cumulativa de extubação traqueal bem-sucedida (definida como extubação de duração > 48h) no dia 14 Escala de progressão da OMS <= 7 no dia 4 OMS escala de progressão Sobrevivência Dias livres do ventilador por 28 dias acidose respiratória no dia 4 Relação PaO2 / FiO2 independência do tempo de fornecimento de oxigênio duração da internação tempo de excreção viral negativa tempo de excreção viral negativa tempo de alta da UTI tempo de alta hospitalar	Fase 2	240	Início: 31 março 2020; Resultados primários: 31 março 2021; Conclusão: 31 março 2021
NCT04315480	Tocilizumab for SARS-CoV2 Severe Pneumonitis	Ainda não recrutando	Braço único: Uma única dose de 8 mg/kg IV	parada na deterioração da função pulmonar melhoria na função pulmonar necessidade de intubação orotraqueal morte	Fase 2	30	Início: março 2020; Resultados primários: abril 2020; Conclusão: maio 2020

Número CT	Título	Status	Intervenções	Outcome Measures	Fase	Número	Datas
NCT04332094	Clinical Trial of Combined Use of Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Tocilizumab for the Treatment of COVID-19	Not yet recruiting	<p>Braço 1: Tocilizumab: 162 mg sc x 2 doses + tocilizumab 162 mg sc x 2 doses às 12 horas (dia 1)</p> <p>Hidroxicloroquina: 400 mg / 12 h v.o. dia 1 seguido de 200 mg / 12 h v.o. por 6 dias (7 dias no total)</p> <p>Azitromicina: 500 mg / dia v.o. por 3 dias</p> <p>Braço 2: Hidroxicloroquina: 400 mg / 12 h v.o. dia 1 seguido de 200 mg / 12 h v.o. por 6 dias (7 dias no total)</p> <p>Azitromicina: 500 mg / dia v.o. por 3 dias</p>	Mortalidade hospitalar Necessidade de ventilação mecânica na Unidade de Terapia Intensiva	Fase 2	276	Início: abril 2020; Resultados primários: setembro 2020; Conclusão: outubro 2020.
NCT04335305	Checkpoint Blockade in COVID-19 Pandemic (COPERNICO)	Ainda não recrutando	<p>Braço 1: Tocilizumabe 8 mg / kg (até um máximo de 800 mg por dose) como infusão intravenosa por 60 minutos; dose única de Pembrolizumab (MK3475) 200 mg como infusão intravenosa por 30 minutos; Dose única. Os pacientes que não apresentam melhora clínica da função respiratória após 12 horas podem receber uma dose adicional de tocilizumab no mesmo nível de dose da primeira administração. Os pacientes que mostram SpO2 \leq 94% no ar ambiente podem receber uma administração adicional de pembrolizumabe (MK-3475) na mesma dose recomendada após 3 semanas do início do tratamento e / ou uma dose adicional de tocilizumabe após 4 semanas do início do tratamento.</p> <p>Braço 2: O atendimento padrão de acordo com as políticas ou diretrizes locais escritas compreende, conforme necessário e a critério do médico, oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, agentes antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal, glicocorticoide, tocilizumabe, agentes direcionados para o vírus, cloroquina ou hidroxicloroquina.</p>	Primário: Porcentagem de pacientes com normalização da SpO2 \geq 96% [Prazo: até o dia 14 após o início do tratamento no estudo]	Fase 2	24	Início: 30 março 2020; Resultados primários: 15 maio 2020; Conclusão: 15 maio 2020.

Número CT	Título	Status	Intervenções	Outcome Measures	Fase	Número	Datas
NCT04333914	Prospective Study in Patients With Advanced or Metastatic Cancer and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection	Ainda não recrutando	O estudo será baseado em duas coortes: 1 - Pacientes assintomáticos e casos leves (randomizados para): A) Análogo de cloroquina (GNS651): dose de carga de 200mg por 2 dias e 200 qd por via oral por 14 dias consecutivos. B) Nivolumabe: 0,3 mg / kg, por via intravenosa, infusão única no dia 1. 3) melhores cuidados de suporte 2 - Pacientes moderados e graves (randomizados para): A) Análogo de cloroquina (GNS651): dose de carga de 200mg por 2 dias e 200 qd por via oral por 14 dias consecutivos; B)Tocilizumab: dose plana de 400 mg, por via intravenosa, infusão única no dia 1. 3) melhores cuidados de suporte	Taxa de sobrevivência de 28 dias Tempo para melhora clínica Situação clínica Mudança média no estado clínico da linha de base para dias Sobrevida geral Tempo de permanência na unidade de terapia intensiva Duração da ventilação mecânica ou dispositivos de oxigênio de alto fluxo Duração da hospitalização Taxa negatização do esfregaço da garganta Vírus quantitativo do SARS-CoV-2 em amostras de esfregaço da garganta e sangue Taxa de infecção secundária por outros patógenos documentados Parâmetros biológicos Número de participantes com eventos adversos relacionados ao tratamento avaliados pelo CTCAE v5.0 análise de custo-efetividade (CEA)	Fase 2	273	Início: abril de 2020; Resultados primários: junho de 2020; Conclusão: agosto de 2020
NCT04322773	Anti-il6 Treatment of Serious COVID-19 Disease With Threatening Respiratory Failure	Ainda não recrutando	Braço 1: Tratamento em dose única com 400 mg de tocilizumab por via intravenosa Braço 2: Tratamento em dose única com 2 x 162 mg de tocilizumab por via subcutânea Braço 3: Tratamento em dose única com 1 x 200 mg de sarilumabe por via subcutânea Braço 4: cuidados padrão	Tempo para independência da oxigenoterapia suplementar Número de mortes Dias fora do hospital e vivos Dias livres de ventilação vivos e fora do hospital Nível de proteína C reativa (PCR) Número de participantes com eventos adversos graves	Fase 2	200	Início: 4 de abril de 2020; Resultados primários: 01 junho 2021; Conclusão: 01 junho 2021
NCT04330638	Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs	Ainda não recrutando	Braço 1: cuidado padrão Braço 2: anakinra 100 mg por 28 dias ou até a alta hospitalar, o que vier primeiro; Braço 3: O siltuximab será administrado por infusão intravenosa única na dose de 11 mg / kg; Braço 4: anakinra 100 mg por 28 dias ou até a alta hospitalar, o que vier primeiro + siltuximab será administrado por infusão intravenosa única na dose de 11 mg / kg; Braço 5: O tocilizumab será administrado por infusão intravenosa única na dose de 8 mg / kg com uma infusão máxima de 800 mg / injeção; Braço 6: anakinra 100 mg por 28 dias ou até a alta	Tempo para melhora clínica Tempo para melhora na oxigenação Alteração média na oxigenação Número de dias com hipóxia Número de dias de uso suplementar de oxigênio Tempo para ausência de febre por mais de 48h sem antipiréticos Número de dias com febre Tempo para reduzir pela metade dos níveis de PCR em comparação com o valor máximo durante o teste Tempo para reduzir pela metade os níveis de ferritina em comparação com o valor máximo durante o teste Incidência de EAs (eventos adversos) Incidência de EAs (eventos adversos graves) Duração do internamento Duração do internamento sobreviventes Alteração média na pontuação do sinal clínico entre o dia 1 e o dia	Fase 4	342	Início: abril 2020, resultados primários: setembro 2020; Cocnclusão: dezembro 2020

Número CT	Título	Status	Intervenções	Outcome Measures	Fase	Número	Datas
			<p>hospitalar, o que vier primeiro + tocilizumab será administrado por infusão intravenosa única na dose de 8 mg / kg com uma infusão máxima de 800 mg / injeção;</p>	<p>7 Alteração média na pontuação do sinal clínico entre o dia 1 e o dia 15 Tempo para a pontuação do sinal clínico <6 mantida por 24h Alteração média da pontuação no SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) entre o dia 1 e o dia 7 Mudança média da pontuação do SOFA entre o dia 1 e o dia 15 Mudança média da pontuação NEWS2 (alerta precoce nacional) entre o dia 1 e o dia 7 Mudança média da pontuação NEWS2 entre o dia 1 e o dia 15 Porcentagem de pacientes que relataram cada sever classificação em uma escala ordinal de 6 pontos em relação à IL-1 sérica Porcentagem de pacientes que relatam cada classificação de gravidade em uma escala ordinal de 6 pontos em relação à IL-6 sérica Incidência de infecção bacteriana ou fúngica invasiva nosocomial incidência de linfo-histiocitose hemofagocítica secundária Incidência de linfo-histiocitose hemofagocítica secundária em relação à IL-1 sérica Incidência de linfo-histiocitose hemofagocítica secundária em relação à IL-6 sérica Tempo para o primeiro uso de dispositivos de alto fluxo de oxigênio, ventilação mecânica não-invasiva ou invasiva em ambientes não-invasivos ventilados Tempo para o primeiro uso de esteróides sistêmicos de resgate em pacientes ventilados Número de dias livres de ventilação Duração da ventilação mecânica em pacientes ventilados Duração da internação na UTI em pacientes que se inscreveram em teste enquanto já estavam em ventilação mecânica invasiva ou não invasiva Tempo para progressão para SDRA em pacientes ventilados Tempo para progressão para SDRA em pacientes ventilados de acordo com IL-1 Tempo para pr adesão à SDRA em pacientes ventilados de acordo com a IL-6 Taxa de mortalidade por todas as causas (excluindo o grupo que entrou durante a ventilação) Porcentagem de pacientes em estado clínico na Escala Ordinal de 6 pontos Incidência de anormalidades da função pulmonar Incidência de fibrose pulmonar tomografia computadorizada do tórax Taxa de mortalidade por todas as causas</p>			

Conclusões

Os estudos avaliados apresentam resultados que devem ser interpretados com cautela, devido ao baixo rigor metodológico. Estudos teóricos sugerem que pode haver explosão de citocinas na pneumonia por COVID-19, de forma que poderiam ser cogitados os agentes biológicos anticitocinas. Séries de casos mostraram que pacientes com COVID-19 mais graves e internados em UTI apresentam menor contagem de linfócitos e maior concentração de citocinas (IL-6, IL-10 e TNF-alfa) que aqueles indivíduos sadios ou com doença leve/moderada. Estudos em populações específicas especulam que o uso prévio de tocilizumabe, para outras condições, pode levar ao menor agravamento de COVID-19, caso a pessoa venha a se infectar. Dessa forma, não é recomendada a aplicação rotineira de tocilizumabe a pacientes com COVID-19. O seu uso pode ser empregado em protocolos de pesquisa devidamente registrados em agências regulatórias (CONEP, ANVISA), os quais incluam pacientes: Internados, sem melhora com tratamentos anteriores, sem contraindicação ao medicamento, com elevação de IL-6, PCR e linfopenia. A posologia deve ser avaliada caso a caso. Estudos registrados no ClinicalTrials.gov têm adotado a dose de 8 mg/Kg de peso corporal, com o máximo de 800 mg (Dose única de 400 mg com outra dose extra caso não haja resposta – manutenção da febre em 12 h é o critério mais utilizado).

Referências

1. Bennardo F, Buffone C, Giudice A. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws. *Oral oncology*. England; 2020. p. 104659.
2. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated intrim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis*. 2020 Apr;
3. Lu C-C, Chen M-Y, Chang Y-L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020 Apr;
4. A. Z, D.S. H, E.I. A, Z.A. M, M. M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-

- directed therapies should be an option. Lancet [Internet]. 2020;395(10224):e35–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004991187>
5. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a Covid -19 infection. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. England; 2020.
 6. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantisattamo E, Ivaturi K, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. Am J Nephrol. 2020 Mar;1–6.
 7. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. Immunotherapy. England; 2020.
 8. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med. 2020 Apr;
 9. Mihai C, Dobrota R, Schroder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. Annals of the rheumatic diseases. England; 2020.
 10. P. M, D.F. M, M. B, E. S, R.S. T, J.J. M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005243680>
 11. Xiaoling Xu¹, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun Dongsheng Wang, Binqing Fu Y, Zhou, Xiaohu Zheng, Yun Yang, Xiuyong Li, Xiaohua Zhang, Aijun Pan HW. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv. 2020;chinaXiv:2.
 12. Zhang X, Song K, Tong F, Fei M, Guo H, Lu Z, et al. First case of COVID-19 in a

- patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. *Blood Adv.* 2020 Apr;4(7):1307–10.
13. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.18.20024364. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/20/2020.02.18.20024364.abstract>
 14. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar;105954.