

TOCILIZUMABE PARA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2 (COVID-19).

Revisão sistemática rápida.

Esta revisão sistemática foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV), o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC)

Autores:

- Débora Dalmas Gräf – Analista de dados epidemiológicos, HMV
- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Cássia Garcia Moraes Pagano – Pesquisadora, HMV
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Maicon Falavigna – Consultor técnico, NATS-HMV
- Verônica Colpani – Pesquisadora, NATS-HMV

Citar como: Gräf DD, Stein C, Pagano CGM, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HA, Riera R, Falavigna M, Colpani V. Tocilizumabe para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) Revisão sistemática rápida. Disponível em:

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/tocilizumabe-para-pacientes-com-covid-19/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa para fortalecimento do SUS, por meio do PROADI-SUS.

São Paulo, 8 de junho de 2020.

RESUMO

Contexto: A pandemia de COVID-19 desencadeada pelo surgimento de um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2, é considerada uma ameaça mundial. Até o momento, não existem terapias específicas para o tratamento da doença, embora diferentes alternativas, incluindo o uso de tocilizumabe, estejam em investigação. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos do tocilizumabe no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), com busca realizada em 18 de maio de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foram identificados dois estudos de coorte retrospectivos e cinco estudos caso-controle. Foram identificados também 27 protocolos de pesquisa em andamento. O risco de viés dos estudos disponíveis foi considerado crítico. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas. À exceção de um contexto de uso compassivo ou de pesquisa clínica, o uso do tocilizumabe não é indicado para o manejo de pacientes com COVID-19. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; tocilizumabe

CONTEXTO

Em 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre uma série de casos de pneumonia de etiologia desconhecida detectados na cidade de Wuhan, província de Hubei na China. No dia 7 de janeiro, um novo tipo de coronavírus foi isolado (SARS-CoV-2) e seu código genético foi compartilhado com o mundo. Até o dia 20 de janeiro, 282 casos de infecção por SARS-CoV-2 haviam sido reportados em 4 países (China, Tailândia, Japão e República da Coreia) (1). Atualmente, de acordo com o último relatório divulgado pela OMS, mais de 5 milhões de pessoas já foram infectadas pelo SARS-CoV-2 e a doença que ele causa, denominada de COVID-19, já provocou mais de 300 mil mortes em todo o mundo (2).

A COVID-19 pode se manifestar entre 2 e 14 dias após o contato com o vírus e tem como principais sintomas febre, tosse, fadiga, anorexia, falta de ar, produção de escarro, mialgia, dor de cabeça, perda das sensações do olfato e do paladar, náusea, vômitos e diarreia (3). A doença pode ser classificada de acordo com a gravidade dos sintomas: leve a moderada: apresenta sintomas leves até pneumonia leve, acometendo cerca de 81% dos pacientes; severa: caracterizada pela apresentação de dispneia, hipóxia ou envolvimento dos pulmões acima de 50%, representando 14% dos pacientes; crítica: caracterizada por falência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos, acometendo aproximadamente 5% dos pacientes (4).

As complicações mais frequentes da COVID-19 são pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse e choque séptico, cardiomiopatia, arritmia e lesão renal aguda (5). Ainda não existem estratégias terapêuticas específicas definidas para o tratamento de infecções por SARS-CoV-2. Uma série de medicamentos estão sendo apontados, considerando-se a sintomatologia e a evolução da doença. Evidências preliminares sugeriram que pacientes com COVID-19 desenvolvem tempestade de citocinas, síndrome caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, com ativação em massa de leucócitos produtores de citocinas, entre elas interleucina-6 (IL-6) (6,7). Frente a isso, o tocilizumabe (TCZ), importante inibidor dos receptores de IL-6, vem sendo sugerido como uma potencial estratégia terapêutica para o enfrentamento da COVID-19 e diversos estudos vem sendo publicados. Portanto, fez-se necessário uma síntese das evidências disponíveis até o momento para embasar a tomada de

decisões e guiar as práticas clínicas. Para isso, realizou-se uma revisão sistemática (*rapid review methodology*) (8,9) cuja metodologia e resultados são apresentados a seguir.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do tocilizumabe no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

P (população): participantes com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)

I (intervenção): tocilizumabe, qualquer dose ou esquema de administração

C (comparador): placebo, melhor tratamento de suporte ou qualquer tipo de comparador ativo

O (*outcomes* ou desfechos): desfechos de eficácia e segurança

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão sistemática rápida desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) em colaboração com a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), independente da gravidade.

(b) Tipos de intervenção

Uso do fármaco tocilizumabe (TCZ), um anticorpo monoclonal que atua no bloqueio dos receptores de interleucina-6 (IL-6), em monoterapia ou em associação com outras intervenções, independentemente da posologia ou via de administração utilizada.

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle.

Critérios para exclusão de estudos

Foram excluídos desta revisão relatos e séries de casos e estudos que não relacionavam o uso de tocilizumabe com os desfechos de interesse.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem, conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes:

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19);
- Eventos adversos graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (COVID-19);
- Melhora clínica.

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed);
- *World Health Organization (WHO) COVID-19 Global literature on coronavirus disease* (<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de literatura cinzenta:

- OpenGrey (<https://opengrey.eu>)
- MedRxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **ANEXO 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 18 de maio de 2020. Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas por consenso com um segundo pesquisador.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio do gerenciador de referências bibliográficas Mendeley (<https://mendeley.com>).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como abaixo apresentado:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (10);
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (11);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (11).

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida, foi utilizada a abordagem GRADE (12) e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

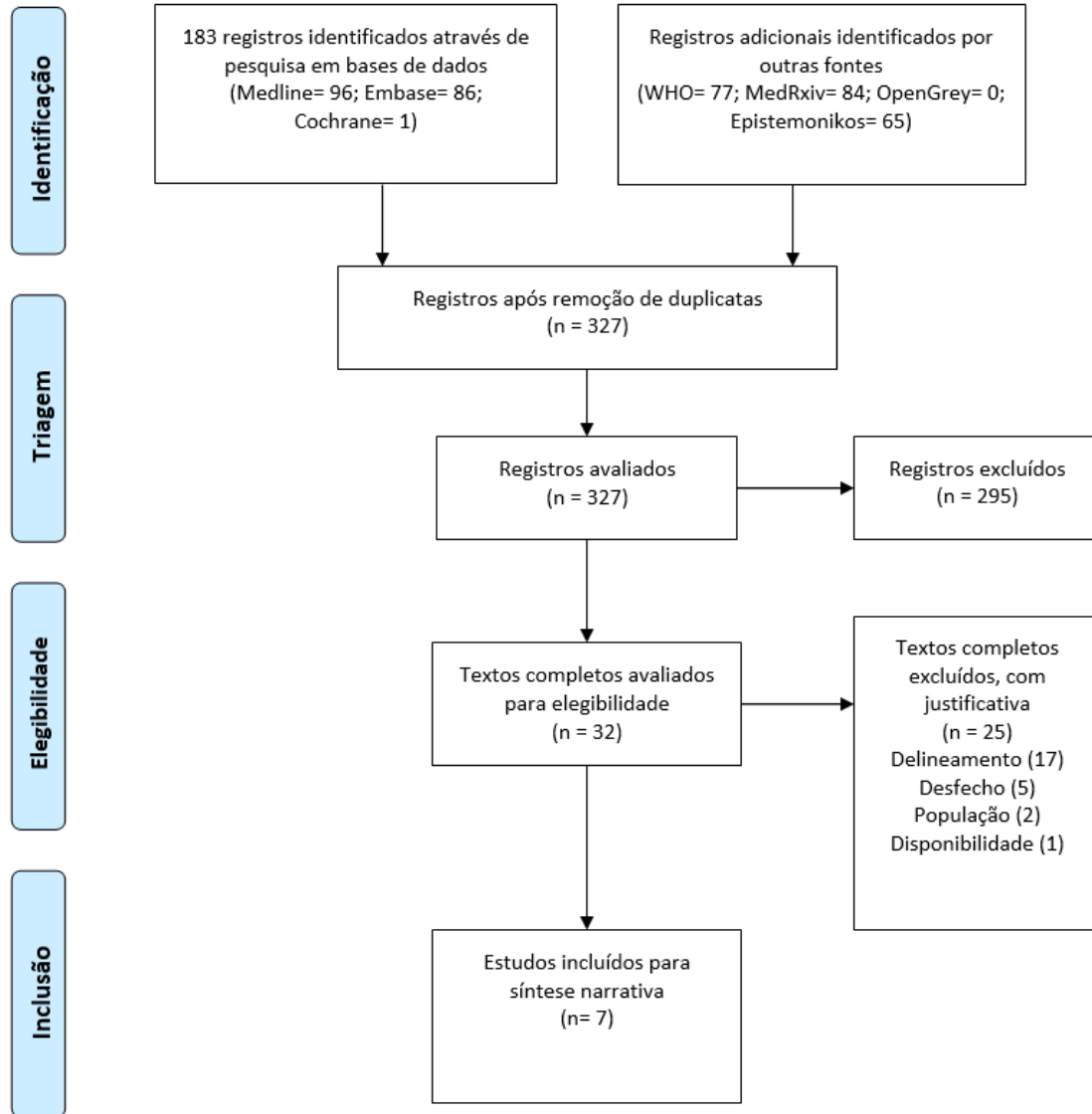
RESULTADOS

Resultados das buscas

As estratégias de busca recuperaram 409 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 82 referências duplicadas (referências idênticas) e 295 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A lista de motivos para exclusão dos estudos após leitura de texto completo se encontra no **ANEXO 2**.

A leitura do texto completo de 32 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de sete estudos e 27 protocolos de pesquisa na segunda etapa de seleção. O fluxograma do processo de seleção está na **Figura 1**.

Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de estudos



Após o processo de seleção, os seguintes estudos foram incluídos:

- 2 estudos de coorte retrospectivos (13,14);
- 5 estudos de caso-controle (3 disponíveis apenas em versões *preprint*) (15–19);

Adicionalmente, foram identificados 27 protocolos de estudos clínicos em andamento (

ANEXO 3).

Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos sete estudos incluídos. Os detalhes dos protocolos clínicos em andamento estão apresentados no **Anexo 3**.

Nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado avaliando a efetividade do uso de tocilizumabe em pacientes diagnosticados com COVID-19. Foram incluídos dois estudos de coorte retrospectivos e cinco estudos de caso-controle avaliando pacientes hospitalizados e com diagnóstico de COVID-19.

Entre os sete estudos incluídos, cinco avaliaram mortalidade ou sobrevida comparando as estimativas entre os grupos. No geral, a mortalidade foi menor no grupo tratado com TCZ em comparação ao grupo não tratado (13,15,17,18). Em modelo ajustado para alguns confundidores como idade, comorbidades e níveis basais de proteína C-reativa (PCR), a sobrevida no grupo que recebeu TCZ foi significativamente maior quando comparada ao grupo que não recebeu o medicamento de interesse (HR=0,035, IC95% 0,004 – 0,347) (13). Em estudo de caso-controle retrospectivo, apesar de diferenças significativas entre os grupos em relação a idade dos pacientes e escore no Índice de Comorbidade de Charlson (ambos mais elevados no grupo tratado com TCZ), os pacientes tratados com TCZ apresentaram menores taxas de mortalidade e/ou admissão na UTI (25% vs. 72% respectivamente, $p=0,002$), bem como menores taxas de necessidade de ventilação mecânica (0% vs. 32% respectivamente) quando comparados ao grupo que recebeu terapia de suporte padrão (15).

No entanto, não houve consenso entre todos os estudos. Em um trabalho que comparou 91 pacientes que receberam terapia de suporte padrão com 21 pacientes que receberam TCZ, o risco de morte (OR=0,78; IC95% 0,06 – 9,44) e o risco de internação na UTI até o 7º dia (OR=0,11; IC95% 0,00 – 3,38) não diferiram entre os grupos (14). Esses achados em relação a mortalidade foram corroborados por um estudo *preprint* que avaliou 30 pacientes tratados com TCZ em comparação a 29 controles, e contestados em relação a risco de internação na UTI, o qual se mostrou menor em pacientes tratados com TCZ (OR=0,17; IC95% 0,06 – 0,48) (19).

Além de diferenças na taxa de mortalidade, um estudo reportou uma média maior de dias de internação (17,9 dias) no grupo tratado com TCZ (n=44) em comparação com o grupo controle (n=50) (18). Em relação ao tempo para negativação do exame de RT-PCR para SARS-CoV-2, um estudo com 42 pacientes que receberam TCZ e 69 controles observou que não houve diferença entre os grupos (16).

É importante observar que houve variações na dosagem e na via de administração do medicamento entre os estudos, sendo a forma mais comum o tocilizumabe (8mg/kg) por via intravenosa.

Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Estudos incluídos apresentaram qualidade metodológica limitada, sendo que as reduções ocorreram nos critérios de seleção dos participantes do estudo, classificação das intervenções e devido a relatos incompletos dos desfechos (**Quadro 2**).

Certeza das evidências

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido a imprecisão e risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **ANEXO 4**.

Quadro 1 Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
Capra et al., 2020.	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com pneumonia e insuficiência respiratória associada a COVID-19. Pacientes admitidos sem necessidade de ventilação mecânica com pelo menos um critério: frequência respiratória ≥ 30 respirações/min, saturação periférica de oxigênio capilar $\leq 93\%$ ou $PaO_2 / FiO_2 \geq 300$mmHg. N=85 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes que foram admitidos a partir do dia 13/03/2020 receberam tocilizumabe em conjunto com a terapia de suporte padrão (62 pacientes). Terapia de suplementação de oxigênio conforme necessário. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de suporte padrão (hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir) para os pacientes admitidos antes de 13/03/2020 (n=23). Terapia de suplementação de oxigênio conforme necessário. 	<ul style="list-style-type: none"> Dos 62 pacientes tratados com TCZ, 33 (53%) receberam 400mg intravenoso e 27 (43,5%) receberam 324mg subcutâneo. Mediana de idade do grupo TCZ: 65 anos (IQR 54,5 – 73). 75% dos pacientes do grupo TCZ eram do sexo masculino. Até o dia 02/04/2020, 2 (3,2%) pacientes do grupo TCZ foram a óbito e 11 (47,8%) dos pacientes no grupo controle foram a óbito. A sobrevida foi significativamente maior no grupo TCZ mesmo após 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>o ajuste para idade, comorbidades e níveis basais de proteína C-reativa. HR para mortalidade: 0,035 (IC95% 0,004 – 0,347).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considerando somente pacientes com um desfecho concluído (alta hospitalar ou óbito), 92% dos pacientes do grupo TCZ se recuperaram completamente e receberam alta após uma mediana de 12,5 dias (IQR 4 -18), enquanto somente 42,1% dos pacientes do grupo controle receberam alta após uma mediana de 8 dias (IQR 7 – 15). • Já entre os pacientes que permaneceram 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					hospitalizados, até o dia 02/04/2020 64,8% (37 pacientes) do grupo TCZ apresentou melhora clínica e 27% apresentou piora do estado clínico. No mesmo período, entre os pacientes do grupo controle, 100% (4 pacientes) apresentou piora do quadro clínico e necessitou de ventilação mecânica.	
Colaneri et al., 2020.	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com diagnóstico de COVID-19. N=112 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe (8mg/kg) e terapia de suporte padrão em 21 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de suporte padrão para 91 pacientes (hidroxicloroquina, azitromicina, heparina de baixo peso molecular e metilprednisolona). 	<ul style="list-style-type: none"> A mediana de idade foi de 63,5 anos (IQR ±16,95). A taxa de mortalidade não diferiu significativamente entre o grupo TCZ e o grupo de terapia de suporte padrão (OR: 0,78; IC95% 0,06 – 9,44) e tampouco reduziu 	Nenhum

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>as internações na UTI até o 7º dia do estudo (OR: 0,11; IC95% 0,00 – 3,38).</p> <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de proteína C-reativa diminuíram consideravelmente no grupo TCZ (p=0,03). Não foram detectados eventos adversos em pacientes que receberam tocilizumabe. 	
Klopfenstein et al., 2020.	Caso-controle *	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com COVID-19. Grupo TCZ: pacientes com COVID-19 em estágio crítico. Grupo controle: excluíram pacientes com doença moderada ou que receberam 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em 20 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de suporte padrão (hidroxicloroquina, lopinavir-ritonavir, antibióticos e corticosteroides) em todos os pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes do grupo TCZ tinham escore maior no Índice de Comorbidades de Charlson (5,3 (DP ±2,4) vs. 3,4 (DP ±2,6)) e mais pacientes acima de 70 anos (75% vs. 44%, p=0,036). Além disso, pacientes do grupo TCZ apresentaram formas mais 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
		<p>tratamentos não administrados rotineiramente na instituição.</p> <ul style="list-style-type: none"> N=45 			<p>severas da doença: maior nível de oxigenoterapia (13L/min vs. 6L/min, $p < 0,001$) por mais tempo (12 dias vs. 4 dias) e achados biológicos piores (linfopenia grave: $676/\text{mm}^3$ vs. $914/\text{mm}^3$, $p = 0,037$ e maior nível de PCR: 158 mg/l vs. 105 mg/l, $p = 0,017$).</p> <ul style="list-style-type: none"> Desfechos do estudo foram mortalidade e/ou admissão na UTI. Ambos foram menos frequentes no grupo TCZ do que no grupo de suporte padrão (25% vs. 72% respectivamente, $p = 0,002$). Pacientes do grupo TCZ necessitaram menos de ventilação mecânica do que pacientes do grupo de suporte padrão 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					(0% vs. 32% respectivamente).	
Quartuccio et al., 2020	Caso-controle *	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com COVID-19 N=111 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe (8mg/kg) em 42 pacientes. Anakinra (200mg/dia) por 3 dias consecutivos em 2 pacientes nos quais tocilizumabe não funcionou. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de suporte padrão em 69 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Média de idade dos pacientes: 58,5 anos (DP ± 13,6). 69,4% (77 pacientes) eram do sexo masculino. Os pacientes do grupo TCZ possuíam níveis basais mais elevados de PCR e IL-6 ($p < 0,0001$ para ambos). Além disso, o grupo TCZ possuía níveis basais mais elevados de neutrófilos ($p = 0,04$) e mais baixos de linfócitos ($p = 0,001$). Não houve diferença entre os grupos a respeito 	Nenhum

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>do tempo até um swab negativo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No grupo TCZ, 27 pacientes foram internados na UTI (18 receberam o medicamento somente após irem para UTI) e 26 pacientes receberam ventilação mecânica invasiva. • Mortalidade no grupo TCZ: 9,5% (4 pacientes). • Mortalidade no grupo terapia de suporte padrão: 0% • No grupo da terapia de suporte padrão, todos os pacientes se recuperaram. No grupo TCZ, 21,4% se recuperaram completamente, 50% apresentaram melhora rápida e significativa após o uso de TCZ. 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
Wadud et al., 2020.	Caso-controle*	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes adultos diagnosticados com SARA associada a COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica admitidos entre 15/03/2020 e 20/04/2020. N=94 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em 44 pacientes. Suporte ventilatório e hemodiálise conforme necessidade do paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia com hidroxiclороquina, azitromicina, corticosteroides, antivirais em 50 pacientes. Suporte ventilatório e hemodiálise conforme necessidade do paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> Média de idade: 55,5 no grupo TCZ e 66 no grupo controle (não houve diferença estatística). Pacientes do grupo TCZ possuíam níveis mais elevados de IL-6, triglicérides, AST e ferritina ($p < 0,0001$). Tempo de internação foi maior no grupo TCZ (média de 17,9 dias). Sobrevida no grupo TCZ foi maior do que no grupo controle (61,36% e 48%, respectivamente). 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
Ramaswamy et al., 2020	Caso-controle*	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes diagnosticados com COVID-19 entre 16/03/2020 e 22/04/2020. • N=86 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumabe (dose fixa de 400mg ou dose baseada em peso de 8mg/kg com dose única máxima de 800mg) em 21 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia de suporte padrão (azitromicina, hidroxicloroquina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e corticosteroides) em todos os pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis de proteína C-reativa pré-tratamento (11,2 vs. 15,9 mg / dL) e IL-6 (64,4 vs. 371,9 pg / mL) eram maiores nos pacientes tratados com TCZ em comparação ao grupo controle. • Além disso, naqueles tratados com TCZ, a pontuação média no NEWS foi 1,4 pontos maior que a pontuação no grupo controle (p <0,001). • 47,6% dos pacientes do grupo TCZ necessitaram de 6 litros ou mais de oxigênio pela cânula nasal, em comparação com apenas 20% dos pacientes do grupo controle. • A necessidade de ventilação 	Nenhum

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>mecânica (61,9% vs. 15,4%), terapia de substituição renal contínua (23,8% vs. 4,6%) e o uso de corticosteroides (42,9% vs. 13,8%) foram mais frequentes nos tratados com TCZ em comparação aos não tratados, respectivamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> O uso de tocilizumabe esteve associado com uma redução em 75% do risco de morte nos pacientes hospitalizados (HR: 0,25; IC95% 0,07 – 0,90) em modelo ajustado para confundidores). Essa associação foi confirmada no modelo de efeitos do tratamento, com um risco reduzido de morte de 52,7% durante a 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					internação em comparação àqueles não tratados (RR: 0,472; IC95% 0,449 – 0,497).	
Roumier et al., 2020	Caso-controle*	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com COVID-19 entre 21/03/2020 e 02/04/2020 com idade menor ou igual a 80 anos. N=59 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em 30 pacientes. 4 pacientes tratados com tocilizumabe também receberam outros medicamentos (2 receberam hidroxiclороquina e azitromicina e 2 receberam metiprednisolona). 	<ul style="list-style-type: none"> NI 	<ul style="list-style-type: none"> Média de idade dos pacientes: grupo TCZ = 58,8 (DP ±12,4) e grupo controle = 71,2 (DP ±15,4) p=0,001. 30 pacientes que receberam tocilizumabe foram comparados a 29 controles que não receberam. Após análise ajustada, observou-se que não houve diferença entre as taxas de mortalidade dos grupos. Considerando-se apenas 23 pacientes do grupo TCZ (e 16 controles) tratados fora da UTI, 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>observou-se que o tratamento com TCZ reduziu significativamente o risco de subsequente internação na UTI (OR: 0,17; IC95% 0,06-0,48; p=0,001).</p> <ul style="list-style-type: none"> Até o dia 4 de abril de 2020, dos 30 pacientes tratados com TCZ 3 (10%) foram a óbito, 4 (de 7) tiveram alta da UTI e 6 (de 30) tiveram alta hospitalar. 	

Legenda: *Delineamentos apontados pelos autores, porém não condizentes com a descrição dos estudos. TCZ, Tocilizumabe; IC, intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; IQR, Intervalo Interquartil; NEWS: average modified early warning score. NI, não informado; OMS, Organização Mundial da Saúde; OR, odds ratio; PCR, Proteína C Reativa; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; TGO; transaminase glutâmico oxalacética; UTI, unidade de terapia intensiva.

Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como suas justificativas, está apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2 Risco de viés dos estudos incluídos (ferramenta ROBINS-I)

Domínio / estudos	Capra et al., 2020	Colaneri et al., 2020	Klopfenstein et al., 2020	Quartuccio et al., 2020	Ramaswamy et al., 2020	Wadud et al., 2020	Roumier et al., 2020
Viés devido a fatores de confusão	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados com análise de ajustamento incluindo todas as características basais dos pacientes.</p>	<p>RISCO MODERADO DE VIÉS</p> <p>Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Não apresenta análise de ajustamento.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Não apresenta análise de ajustamento.</p>	<p>RISCO MODERADO DE VIÉS</p> <p>Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta informações sobre características basais entre os grupos. Não apresenta análise de ajustamento.</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Apresenta análise de ajustamento, porém é descrita superficialmente.</p>

Domínio / estudos	Capra et al., 2020	Colaneri et al., 2020	Klopfenstein et al., 2020	Quartuccio et al., 2020	Ramaswamy et al., 2020	Wadud et al., 2020	Roumier et al., 2020
Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	<p>RISCO MODERADO DE VIÉS</p> <p>A seleção dos participantes foi explicada no estudo, porém o início das intervenções não coincide entre os grupos.</p>	<p>RISCO MODERADO DE VIÉS</p> <p>O início do tratamento e seguimento coincidem para todos os participantes. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a seleção foi livre de vieses.</p>	<p>RISCO MODERADO DE VIÉS</p> <p>A seleção dos participantes é explicada no estudo, porém o início das intervenções não coincide entre os grupos.</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Os autores não identificaram o momento em que os pacientes iniciaram as terapias, podendo ter ocorrido em qualquer momento durante a internação, e podendo existir diferenças entre os grupos que não foram consideradas. Além disso, utilizou dados de 4 hospitais diferentes, aumentando a chance de heterogeneidade.</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>O início do tratamento e seguimento coincidem para todos os participantes. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a seleção foi livre de vieses.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>Poucas informações referentes a seleção dos participantes no estudo, não deixa claro se o início do tratamento coincide entre os grupos.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>Poucas informações referentes a seleção dos participantes no estudo, não deixa claro se o início do tratamento coincide entre os grupos.</p>

Domínio / estudos	Capra et al., 2020	Colaneri et al., 2020	Klopfenstein et al., 2020	Quartuccio et al., 2020	Ramaswamy et al., 2020	Wadud et al., 2020	Roumier et al., 2020
Viés na classificação das intervenções	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>As intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não foram padronizadas.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo foi retrospectivo e não apresenta informações sobre as intervenções do grupo controle.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>As intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não foram padronizadas durante a hospitalização.</p>
Viés devido a desvio das intervenções	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções.</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>Não há descrições do uso de outras medicações por grupo, podendo haver diferenças e possivelmente não foram</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções.</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções.</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-</p>	<p>RISCO SÉRIO DE VIÉS</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções.</p>

Domínio / estudos	Capra et al., 2020	Colaneri et al., 2020	Klopfenstein et al., 2020	Quartuccio et al., 2020	Ramaswamy et al., 2020	Wadud et al., 2020	Roumier et al., 2020
			distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados.			intervenções.	
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes.	RISCO SÉRIO DE VIÉS As razões das perdas dos participantes diferem entre os grupos.	RISCO SÉRIO DE VIÉS As razões das perdas dos participantes diferem entre os grupos de intervenção.	RISCO BAIXO DE VIÉS Todos os pacientes incluídos tiveram os desfechos de interesse do estudo avaliados.	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes.	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes.	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes.
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	RISCO SÉRIO DE VIÉS Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Alguns desfechos podem ser coletados de maneiras diferentes a	RISCO SÉRIO DE VIÉS Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento	RISCO SÉRIO DE VIÉS Desfechos avaliados provavelmente não seriam influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida, entretanto a diferença na disponibilidade	RISCO SÉRIO DE VIÉS Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade e exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção.	RISCO SÉRIO DE VIÉS Estudo aberto. Desfechos avaliados provavelmente não seriam influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida, entretanto a diferença na	RISCO SÉRIO DE VIÉS Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade e hospitalização são pouco influenciadas pelo conhecimento	RISCO SÉRIO DE VIÉS Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção. A diferença na disponibilidade de leitos de UTI

Domínio / estudos	Capra et al., 2020	Colaneri et al., 2020	Klopfenstein et al., 2020	Quartuccio et al., 2020	Ramaswamy et al., 2020	Wadud et al., 2020	Roumier et al., 2020
	<p>depende do conhecimento sobre a alocação do participante. A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção.</p>	<p>da intervenção.</p>	<p>de leitos de UTI pode ter influenciado o desfecho de necessidade de UTI, bem como o desfecho da internação.</p>		<p>disponibilidade de leitos de UTI pode ter influenciado o desfecho de necessidade de UTI. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção.</p>	<p>da intervenção.</p>	<p>pode ter influenciado o desfecho internação na UTI.</p>
<p>Viés relacionado ao relato dos desfechos</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos</p>	<p>RISCO CRÍTICO DE VIÉS</p> <p>O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.</p>

Domínio / estudos	Capra et al., 2020	Colaneri et al., 2020	Klopfenstein et al., 2020	Quartuccio et al., 2020	Ramaswamy et al., 2020	Wadud et al., 2020	Roumier et al., 2020
	desfechos.	desfechos.			desfechos.	desfechos.	
Viés geral	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO

- *Baixo risco de viés: o estudo é comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco moderado de viés: o estudo é bom para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco sério de viés: o estudo tem limitações importantes*
- *Risco de viés crítico: o estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção.*
- *Sem informações: não há informações suficientes para permitir o julgamento.*

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida identificou sete estudos com dados disponíveis sobre o uso de tocilizumabe em pacientes com diagnóstico de COVID-19. Com base nos estudos observacionais disponíveis até o momento, o tocilizumabe apresentou divergências em relação a redução do risco de mortalidade.

Apesar de alguns estudos apresentarem redução das taxas de mortalidade no grupo de pacientes tratados com TCZ (13,15,17,18), também houve evidências apresentando ausência de diferenças significativas entre os grupos (14,19). Não foram identificados estudos mais robustos ou de melhor qualidade que fornecessem dados mais resolutivos em relação a esse desfecho.

Um estudo de coorte retrospectiva com 82 pacientes que receberam tocilizumabe observou que os óbitos foram mais frequentes entre pacientes que tiveram TCZ administrado após o desenvolvimento de SDRA ou falência respiratória: SDRA: HR=3,3, IC95% 1,3 – 8,5 (após ajuste para idade HR=2,1, IC95% 0,8 – 5,8); falência respiratória: HR=3,13, IC95% 1,3 – 7,8 (após ajuste para idade HR=2,4, IC95% 0,9 – 6,4). O trabalho não foi incluído nesta revisão, pois não estava alinhado com o desfecho de interesse, no entanto, é relevante, pois levanta a hipótese de que o tratamento com TCZ pode ser mais eficaz quando administrado em pacientes que ainda não desenvolveram complicações graves da doença (20). Essa constatação está de acordo com a conclusão de um estudo de caso-controle com 59 pacientes, o qual apresentou melhora dos níveis de IL-6 nos pacientes tratados com TCZ antes da admissão na UTI e resultou em menor risco de admissão subsequente (OR=0,17, IC95% 0,06-0,48, p=0,001) (19).

O tempo de internação hospitalar (19) e o tempo para negatização do teste RT-PCR para SARS-CoV-2 (16) foram desfechos avaliados apenas por um estudo e as estimativas de comparação não foram fornecidas pelos autores, limitando a interpretação dos resultados. Outros desfechos relevantes no contexto da pandemia de COVID-19 como necessidade e duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e segurança do medicamento não foram avaliados por nenhum dos estudos comparados identificados até o momento.

Os achados dos estudos identificados nesta revisão rápida apresentam vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. Em geral, os estudos divergiram quanto aos critérios de elegibilidade da população, especialmente os estudos de caso-controle. A seleção dos controles é um passo crucial do delineamento, pois é uma etapa propensa a viés e pode prejudicar a qualidade dos resultados. Por fim, apesar de cinco estudos se autodenominarem como caso-controle, após leitura crítica, considerou-se que suas descrições se assemelham com o delineamento de coorte retrospectiva.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, bem como foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, *preprint* e busca manual.

Como limitações desta revisão, pontua-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores, com o processo de seleção dos estudos realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas com um segundo pesquisador.

As evidências desta revisão são fracas devido a limitações dos estudos incluídos e o benefício documentado do uso de tocilizumabe é bastante limitado. Ensaio clínico amplo, com maior número de pacientes, são necessários para oferecer evidências robustas.

Considerando a necessidade de orientação aos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes infectados pela SARS-CoV-2 e a falta de evidências suficientes para recomendar o uso de tocilizumabe para COVID-19, diretrizes recentes de sociedades médicas brasileiras relevantes, assim como a OMS, recomendam que a terapia seja utilizada apenas no contexto de estudos de pesquisa devidamente registrados, aprovados e aceitáveis eticamente (21,22).

Como implicações para a prática, pontua-se que pelo menos 27 ensaios clínicos estão sendo conduzidos. Entre os principais comparadores a serem avaliados estão hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir e corticoides. Dos 27 protocolos, 17 tem a divulgação dos resultados prevista ainda para o ano de 2020. Com os resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e é esperado maior confiabilidade dos resultados para apoiar a decisão de recomendar ou não recomendar o uso de tocilizumabe para pacientes com COVID-19.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou sete estudos com dados disponíveis e 27 protocolos registrados em andamento que se propõem a avaliar os efeitos do tocilizumabe nos pacientes diagnosticados com COVID-19. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas. Desse modo, com exceção do contexto de pesquisa clínica ou de uso compassivo do medicamento, o uso do tocilizumabe não é indicado para o manejo de pacientes com COVID-19. Estudos mais robustos, bem controlados e com menos vieses são necessários para reduzir a incerteza e orientar a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1. WHO Bull. 2020;(JANUARY):1–7.
2. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report - 125. World Health Organization [Internet]. 2020;2019(March):2633. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. CDC. Symptoms of Coronavirus [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(13):1239–42.
5. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
6. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
7. Yildizhan E, Kaynar L. Cytokine release syndrome. J Oncol Sci. 2018;4(3):134–41.
8. Tricco AC, Langlois E V, Straus SE, Research A for HP and S, Organization WH. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>
9. Schünemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. Vol. 4, Systematic reviews. 2015. p. 4.
10. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane; 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
11. Cochrane. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance [Internet]. 2016. p. 1–53. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/home/current-version-of-robins-i/robins-i-detailed-guidance-2016>

12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
13. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020 May;
14. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms*. 2020 May;8(5).
15. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect*. 2020 May;
16. Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecori D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *J Clin Virol [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444>
17. Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, Sinclair E, McQuaid DB, Schmidt ML. Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study. *medRxiv [Internet]*. 2020 Jan 1;2020.05.14.20099234. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/19/2020.05.14.20099234.abstract>
18. Wadud N, Ahmed N, Mannu Shergil M, Khan M, Krishna MG, Gilani A, et al. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) Acute Respiratory Distress Syndrome patients with Tocilizumab administration. *medRxiv [Internet]*. 2020 Jan 1;2020.05.13.20100081. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/16/2020.05.13.20100081.abstract>
19. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv [Internet]*. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/af526710ec82ca82d0bb5de633c0ac9f2e94de12>
20. Sanchez-Montalva A, Selares-Nadal J, Espinosa-Pereiro J, Fernandez-Hidalgo N, Perez-Hoyos S, Salvador F, et al. Early outcomes of tocilizumab in adults hospitalized with severe COVID19. An initial report from the Vall dHebron COVID19 prospective cohort study. *medRxiv [Internet]*. 2020 Jan 1;2020.05.07.20094599. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/12/2020.05.07.20094599.abstract>

21. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Pontes Azevedo LC, Bagattini AM, Vilela de Brito G, et al. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2020; Available from:
https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/maio/19/Diretrizes_para_o_Tratamento_Farmacologico_da_COVID_-_v18mai2020__2_.pdf
22. OMS, OPAS. Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio [Internet]. OPAS/OMS | Organización Panamericana de la Salud; 2020. p. 1–4. Available from:
<https://www.paho.org/es/documentos/seguridad-pacientes-con-covid-19-relacion-con-uso-medicamentos-sin-evidencia-cientifica>
23. 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 [Internet]. 2020 Mar;1–6. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L631577742>
24. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. Ann Rheum Dis. 2020;79(5):668–9.
25. 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 [Internet]. 2020 Apr;4(7):1307–10. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005647415>
26. 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). Front Immunol. 2020;11:827.
27. De Luna G, Habibi A, Deux JF, Colard M, d’Alexandry d’Orengiani ALPH, Schlemmer F, et al. Rapid and Severe Covid-19 Pneumonia with Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab. Am J Hematol. 2020 Apr;
28. Boyarsky BJ, Chiang TP-Y, Werbel WA, Durand CM, Avery RK, Getsin SN, et al. Early Impact of COVID-19 on Transplant Center Practices and Policies in the United States. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2020 Apr;
29. Jacobs JP, Stammers AH, St Louis J, Hayanga JWA, Firstenberg MS, Mongero LB, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Severe Pulmonary and Cardiac Compromise in COVID-19: Experience with 32 patients. ASAIO J. 2020 Apr;

30. Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in Patients with Myasthenia Gravis. *Muscle Nerve*. 2020 May;
31. Emmi G, Bettioli A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020 May;102575.
32. Luo S, Yang L, Wang C, Liu C, Li D. Clinical observation of 6 severe COVID-19 patients treated with plasma exchange or tocilizumab. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May;49(2):227–31.
33. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Apr;
34. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020 Apr;
35. Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, De Fulviis S, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care [Internet]*. 2020 Apr;58:29–33. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005625028>
36. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr;
37. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol [Internet]*. 2020 Apr; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004655735>
38. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, Gambassi G, Landi F, Visconti E, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Med Virol [Internet]*. 2020 Apr; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004789475>
39. AR M, JM J, Ramesh M, Bradley P, Jennings J, ZR S. Letter to the Editor: Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. *J Med Virol [Internet]*. 2020; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/f08a75818cf722ca127882782287b1f6f30081b5>
40. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020 May;

41. Mazzitelli M, Arrighi E, Serapide F, Pelle MC, Tassone B, Lionello R, et al. Use of subcutaneous tocilizumab in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of medical virology*. United States; 2020.
42. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May;
43. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020 May;102568.
44. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2020 Apr;
45. Rimland CA, Morgan CE, Bell GJ, Kim MK, Hedrick T, Marx A, et al. Clinical characteristics and early outcomes in patients with COVID-19 treated with tocilizumab at a United States academic center. *medRxiv [Internet]*. 2020 Jan 1;2020.05.13.20100404. Available from:
<http://medrxiv.org/content/early/2020/05/19/2020.05.13.20100404.abstract>

ANEXOS

ANEXO 1 Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "SARS CoV" #3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees #4 #1 OR #2 OR #3 #5 "tocilizumab" OR "tocilizumabe" #6 #4 AND #5	1
Embase	#1 ('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab') AND [embase]/lim #2 ('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 #3 #1 AND #2	86
MEDLINE (via PubMed)	#1 (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) #2 (tocilizumab OR tocilizumabe) #3 #1 AND #2	96
WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease	#1 tocilizumab	77
ClinicalTrials.gov	tocilizumab OR tocilizumabe COVID 19 OR COVID-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	45
MedRxiv	#1 ("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "COVID-19") #2 ("tocilizumab" OR "tocilizumabe") #3 #1 AND #2	84
OpenGrey	#1 (tocilizumab OR tocilizumabe) #2 (COVID-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus) #3 #1 AND #2	0
Epistemonikos	#1 (COVID-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus) #2 (tocilizumab OR tocilizumabe) #3 #1 AND #2	65

ANEXO 2 Justificativa de exclusão estudos

Estudo	Justificativa para exclusão
Ferrey et al., 2020 (23)	Relato de caso com um paciente com doença renal em estágio final e COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Mihai et al., 2020 (24)	Relato de caso com uma paciente com esclerose sistêmica e COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Zhang et al., 2020 (25)	Relato de caso com um paciente com mieloma múltiplo e COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Diao et al., 2020 (26)	Série de casos com 522 pacientes com COVID-19. Nenhuma intervenção farmacológica foi diretamente avaliada. Excluído pelo tipo de delineamento.
De Luna et al., 2020 (27)	Relato de caso com um paciente com doença falciforme homozigótica e COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Boyarsky et al., 2020 (28)	Avaliação dos centros de transplantes, não dos pacientes. Refere apenas o percentual de centros que utilizou tocilizumabe em para tratamento dos pacientes. Excluído pelo tipo de população.
Jacobs et al., 2020 (29)	Série de casos sobre pacientes com ECMO (apenas menciona o uso de tocilizumabe). Excluído pelo tipo de delineamento.
Anand et al, 2020 (30)	Série de casos em que apenas um paciente recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Emmi et al, 2020 (31)	Artigo que se refere a pacientes com doenças autoimunes sistêmicas com suspeita de SARS-CoV-2. Nenhum dos pacientes que teve suspeita utilizou tocilizumabe. Excluído pelo tipo de população.
Luo et al, 2020 (32)	Artigo na íntegra não encontrado. Excluído por indisponibilidade de dados.
Giamarellos-Bourboulis et al, 2020 (33)	Estudo de coorte com 54 pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Artigo não avaliou desfechos de interesse.
Alberici et al, 2020 (34)	Não avalia desfechos da terapia com tocilizumabe, apenas faz uma descrição dos tratamentos oferecidos aos pacientes. Excluído pelo tipo de desfecho.
Piva et al, 2020 (35)	Não avalia desfechos da terapia com tocilizumabe, apenas faz uma descrição dos tratamentos oferecidos aos pacientes. Excluído pelo tipo de desfecho.
Xu et al., 2020 (36)	Série de casos com 21 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Luo et al., 2020 (37)	Série de casos com 15 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.

Estudo	Justificativa para exclusão
Di Giambenedetto et al., 2020 (38)	Série de casos com 3 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Morrison et al., 2020 (39)	Relato de caso com 2 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Alattar et al., 2020 (40)	Série de casos com 25 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Mazzitelli et al., 2020 (41)	Série de casos com 3 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Alberici et al., 2020 (34)	Série de casos com 20 pacientes que possuíam transplante de rim e COVID-19 tratados com tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Sciascia et al., 2020 (42)	Estudo prospectivo de braço único com 63 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Toniati et al., 2020 (43)	Série de casos com 100 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Pereira et al., 2020 (44)	Estudo de coorte retrospectiva com 90 pacientes transplantados. Tocilizumabe foi administrado nos pacientes internados. Excluído pois não avaliou desfechos de interesse.
Rimland et al., 2020 (45)	Série de casos com 11 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Sánchez-Montalvá et al., 2020 (20)	Estudo de coorte prospectiva com 82 pacientes que recebera tocilizumabe. Excluído pois não avaliou desfechos de interesse.

ANEXO 3 Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04335305	Recrutando	Mai 2020 / Junho 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos diagnosticados com pneumonia associada a COVID-19 (n=24)	Tocilizumabe	Pembrolizumabe	<p>Percentual de pacientes com normalização de saturação de oxigênio</p> <p>Pacientes com Temperatura axilar <37,5 ° C.</p> <p>Alteração parâmetros de falência de órgãos</p> <p>Taxa de mortalidade</p> <p>Tempo para o primeiro RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 em pacientes com Síndrome respiratória aguda grave.</p> <p>(mais 12 desfechos)</p>	MedSIR

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04335071	Recrutando	Abril 2020 / Outubro 2020	ECR fase 2	Pacientes entre 30 e 80 anos diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 (n=100)	Tocilizumabe	Placebo	<p>Percentual de pacientes que internaram na UTI</p> <p>Percentual de pacientes que foram intubados</p> <p>Mortalidade</p> <p>Severidade da doença</p> <p>Percentual de pacientes com melhora clínica</p> <p>Tempo até melhora clínica</p> <p>Tempo de internação hospitalar</p> <p>Duração da ventilação mecânica</p> <p>(mais 3 desfechos)</p>	<p>Hospital Universitário Inselspital, Berne</p> <p>Roche Pharma AG</p>

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04333914	Recrutando	Abril 2020 / Agosto 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com infecção por SARS-CoV-2 e com tumor hematológico ou sólido avançado ou metastático (n=273)	Tocilizumabe	Análogo da cloroquina (GNS651) Nivolumabe Terapia de suporte padrão	Sobrevida ao 28º dia Tempo até melhora clínica Estado clínico Tempo de permanência na UTI Duração da ventilação mecânica ou dispositivos de oxigenoterapia de alto fluxo Tempo de internação hospitalar (mais 7 desfechos)	Centro Leon Berard
NCT04332094	Recrutando	Abril 2020 / Outubro 2020	ECR fase 2	Pacientes diagnosticados com COVID-19 (n=276)	Tocilizumabe	Hidroxiclороquina Azitromicina	Mortalidade hospitalar Necessidade de ventilação mecânica	Fundação Instituto de Pesquisa do Hospital Santa Creu e Sant Pau Instituto de Saúde Carlos III

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04331808	Ainda não recrutando	Março 2020 / Dezembro 2021	ECR fase 2	Pacientes diagnosticados com infecção por coronavírus (n=228)	Tocilizumabe	NI	<p>Sobrevida sem necessidade de ventilação mecânica no 14º dia</p> <p>Pontuação menor ou igual a 5 na escala de progressão da OMS no 4º dia</p> <p>Incidência cumulativa de extubação traqueal bem sucedida no 14º dia</p> <p>Pontuação na escala de progressão da OMS no 4º dia (grupo 2)</p> <p>Sobrevida</p> <p>Dias livre de ventilação mecânica</p> <p>(mais 7 desfechos)</p>	Hospital Público de Paris

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04331795	Recrutando	Abril 2020 / Dezembro 2020	EC fase 2	Pacientes diagnosticados com COVID-19 (n=50)	Tocilizumabe	NI	<p>Resposta clínica</p> <p>Resposta bioquímica</p> <p>Sobrevida Alta hospitalar</p> <p>Progressão da COVID-19</p> <p>Taxa de ventilação mecânica não eletiva</p> <p>Duração da ventilação mecânica</p> <p>Tempo até a ventilação mecânica</p> <p>Taxa de utilização de vasopressores / inotrópicos</p> <p>(mais 4 desfechos)</p>	Universidade de Chicago

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04330638	Recrutando	Abril 2020 / Dezembro 2020	ECR fase 3	Pacientes diagnosticados com COVID-19 (n=342)	Tocilizumabe	Terapia de suporte padrão Anakinra Siltuximabe	Tempo até melhora clínica Tempo até melhora da oxigenação Média de mudanças na oxigenação Número de dias com hipóxia Número de dias em uso de suplementação de oxigênio Tempo para ausência de febre por mais de 48h sem o uso de antipiréticos Incidência de eventos adversos (mais 32 desfechos)	Hospital Universitário, Ghent Centro de Conhecimento em Cuidados de Saúde da Bélgica

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT043 22773	Recrutando	Abril 2020 / Junho 2021	ECR fase 2	Pacientes diagnosticados com COVID-19 (n=200)	Tocilizumabe intravenoso Tocilizumabe subcutâneo	Terapia de suporte padrão Sarilumabe subcutâneo	Tempo até independência de suplementação de oxigênio Mortalidade Sobrevida fora do hospital (em dias) Dias livre de ventilação mecânica (após alta hospitalar) Níveis de proteína C-reativa Participantes com eventos adversos sérios	Marius Henriksen Lars Erik Kristensen Hospital Universitário Frederiksberg
NCT043 20615	Recrutando	Abril 2020 / Setembro 2020	ECR fase 3	Pacientes diagnosticados com pneumonia associada a COVID-19 (n=330)	Tocilizumabe	Placebo	Estado clínico (uso de uma escala ordinal de 7 categorias) Tempo até melhora clínica (definida como NEWS2 \leq 2 mantido por pelo	Hoffmann-La Roche

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
							<p>menos 24 horas)</p> <p>Tempo até a melhora em pelo menos 2 categorias em relação ao basal na escala de estado clínico (escala ordinal de 7 categorias)</p> <p>Incidência de ventilação mecânica</p> <p>Dias livre de ventilação mecânica até o 28º dia</p> <p>Incidência de internação na UTI</p> <p>Taxa de mortalidade</p> <p>Tempo até a alta hospitalar</p> <p>(mais 12 desfechos)</p>	

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04310228	Recrutando	Março 2020 / Maio 2020	ECR	Pacientes diagnosticados com COVID-19 (n=150)	Tocilizumabe	Fapinavir Favipinavir combinado com tocilizumabe	Taxa de cura clínica Taxa de negatificação do RT-PCR para SARS-CoV-2 e média de dias para conversão Duração da febre Melhora dos parâmetros radiológicos do pulmão Mortalidade (associada a COVID-19) Taxa de ventilação mecânica não-invasiva ou invasiva Tempo de internação hospitalar	Peking University First Hospital

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04381936	Recrutando	Março 2020 / Junho 2021	ECR fase 2 e 3	Pacientes com COVID-19 de todas as idades (n=12.000)	Tocilizumabe	Lopinavir-Ritonavir Corticosteroide Hidroxicloroquina Azitromicina	Mortalidade por todas as causas Tempo de internação Necessidade e duração da ventilação mecânica Necessidade de hemodiálise	University of Oxford UK Research and Innovation National Institute for Health Research, United Kingdom Wellcome Bill and Melinda Gates Foundation Department for International Development, United Kingdom Health Data Research UK Medical Research Council Population Health Research Unit NIHR Clinical Trials Unit Support Funding

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04380818	Recrutando	Mai 2020 / Julho 2021	EC	Pacientes adultos com COVID-19 (n=106)	Tocilizumabe	Terapia de suporte padrão Azitromicina Corticosteroide Heparina de baixo peso molecular Terapia de oxigênio Radioterapia de baixa dose Sulfato de hidroxicloroquina Ritonavir-Lopinavir	Eficácia da baixa dose de irradiação pulmonar avaliada pela mudança de PAFI O2 em 20% Número de participantes com efeitos adversos relacionados ao tratamento Alteração de imagens radiológicas Mortalidade geral Medida de interleucinas pró-inflamatórias (mais 5 desfechos)	Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterapia Hospital Universitario Madrid Sanchinarro Hospital del Mar Hospital Universitari Sant Joan de Reus

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT043 77750	Recrutando	Abril 2020 / Maio 2021	ECR fase 4	Pacientes adultos com COVID-19 (n=500)	Tocilizumabe	NI	Sobrevida	Hadassah Medical Organization Sheba Medical Center Wolfson Medical Center
NCT043 77659	Recrutando	Mai 2020 / Maio 2021	ECR fase 2	Pacientes adultos com COVID-19 (n=40)	Tocilizumabe	NI	Progressão da falência respiratória Mortalidade	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCT043 77503	Ainda não recrutando	Mai 2020 / Novembro 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com COVID-19 e Síndrome da Liberação de Citocinas (n=40)	Tocilizumabe	Metilprednisolona succinato de sódio	Status clínico do paciente 15 dias após a randomização Melhora da oxigenação Tempo de internação na UTI Duração da ventilação mecânica (mais 2 desfechos)	Hospital São Domingos

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04372186	Ainda não recrutando	Maio 2020 / Outubro 2020	ECR fase 3	Pacientes adultos com pneumonia associada a COVID-19 (n=379)	Tocilizumabe	Palcebo	<p>Proporção cumulativa de participantes que exigem ventilação mecânica até o 28º dia</p> <p>Tempo para melhora de pelo menos 2 categorias em relação ao basal em uma escala ordinal de 7 categorias do estado clínico</p> <p>Tempo até falha clínica</p> <p>Taxa de mortalidade no 28º dia</p> <p>(mais 3 desfechos)</p>	Genentech, Inc
NCT04370834	Ainda não recrutando	Junho 2020 / Janeiro 2022	ED fase 2	Pacientes >2 anos de idade com neoplasia maligna, pneumonia e COVID-19 (n=200)	Tocilizumabe	NI	<p>Frequência da resposta</p> <p>Melhora clínica</p> <p>Sobrevida</p>	National Cancer Institute (NCI)

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04363853	Recrutando	Abril 2020 / Agosto 2020	EC fase 2		Tocilizumabe	NI	Hemograma Perfil bioquímico Gasometria Radiografia do tórax	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico Roche Pharma AG
NCT04363736	Ainda não recrutando	Mai 2020 / Agosto 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com pneumonia associada a COVID-19 (n = 100)	Tocilizumabe	NI	Concentração de proteína C-reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6) Estado clínico mensurado por uma escala ordinal de 7 categorias Tempo até melhora clínica Duração da suplementação de oxigênio (mais 15 desfechos)	Hoffmann-La Roche

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04361552	Recrutando	Maio 2020 / Maio 2022	ECR fase 3	Pacientes adultos com acidente cerebrovascular, DPOC, falência renal crônica, doença arterial coronária, diabetes mellitus, neoplasia maligna, COVID-19 (n=180)	Tocilizumabe	Terapia de suporte padrão	Duração da ventilação mecânica Taxa de mortalidade no 30º dia Taxa de transferência para UTI Necessidade de ventilação mecânica Taxa de traqueostomias Tempo de internação na UTI Tempo de internação hospitalar	Emory University National Cancer Institute (NCI)
NCT04361032	Ainda não recrutando	Maio 2020 / Outubro 2020	ECR fase 3	Pacientes entre 18 e 80 anos internados na UTI com diagnóstico de COVID-19 (n=260)	Tocilizumabe	Deferoxamina	Mortalidade	Abderrahmane Mami Hospital Eshmoun Clinical Research Centre Datamatrix

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04356937	Ainda não recrutando	Abril 2020 / Agosto 2020	ECR fase 3	Pacientes entre 18 e 80 anos com SARS-CoV-2 (n = 300)	Tocilizumabe	Placebo	<p>Percentual de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica</p> <p>Necessidade de vasopressores e/ou inotrópicos</p> <p>Duração da ventilação mecânica</p> <p>Alta hospitalar</p> <p>Mortalidade</p> <p>Tempo de internação na UTI</p> <p>Duração da suplementação de oxigênio</p> <p>Percentual de pacientes que necessitaram de hemodiálise ou duplicaram o nível de creatinina</p> <p>Melhora (escala de 8 categorias)</p>	<p>Massachusetts General Hospital</p> <p>Genentech, Inc</p>

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04347031	Recrutando	Abril 2020 / Agosto 2020	ECR fase 2	Pacientes entre 18 e 60 anos com pneumonia viral e falência respiratória (n=320)	Mefloquina + azitromicina +/- tocilizumabe Hidroxicloroquina + azitromicina +/- tocilizumabe	Mefloquine Hidroxicloroquina	Número de pacientes que desenvolveram falência respiratória que necessitaram de internação na UTI Tempo de melhora clínica Frequência de óbitos associados com COVID-19	Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
NCT04346355	Recrutando	Março 2020 / Maio 2020	ECR fase 2	Pacientes adultos com pneumonia associada a COVID-19 (n=398)	Tocilizumabe	NI	Internação na UTI e uso de ventilação mecânica invasiva Óbito por qualquer causa ou agravamento clínico Toxicidade por tocilizumabe (mais 4 desfechos)	Azienda Unità Sanitaria Locale Reggio Emilia

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04345445	Ainda não recrutando	Abril 2020 / Outubro 2020	ECR fase 3	Pacientes adultos com COVID-19 (n=310)	Tocilizumabe	Metilprednisolona	<p>Percentual de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica</p> <p>Duração da ventilação mecânica</p> <p>Necessidade de internação na UTI</p> <p>Sobrevida ao 28º dia</p> <p>Mudança na severidade dos sintomas (escala ordinal de 7 categorias da OMS)</p> <p>Tempo de internação hospitalar</p> <p>Tempo de internação na UTI</p>	University of Malaya

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04339712	Recrutando	Abril 2020 / Abril 2022	EC fase 2	Pacientes adultos com COVID-19, doenças virais, Síndrome da ativação de macrófagos (n=40)	Tocilizumabe	Anakinra	Mudanças no escore SOFA Melhora dos parâmetros de envolvimento dos pulmões Aumento da razão PaO ₂ /FiO ₂ Taxa de mortalidade (mais 8 desfechos)	Hellenic Institute for the Study of Sepsis
NCT02735707	Recrutando	Abril 2016 / Dezembro 2023	ECR fase 4	Pacientes adultos com pneumonia não relacionada a assistência à saúde, influenza, COVID-19 (n=7.100)	Tocilizumabe	Hidrocortisona (duração fixa) Hidrocortisona (dependente de choque) Ceftriaxona Moxifloxacina ou levofloxacina Piperaciclina-tazobactam Ceftarolina Amoxicilina	Mortalidade por todas as causas Dias fora da UTI Taxa de mortalidade na UTI Tempo de internação na UTI Tempo de internação hospitalar	MJM Bonten Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre Medical Research Institute of New Zealand Unity Health Berry Consultants

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
						Clavulanato Macrolide (3-5 dias e 14 dias) Oseltamivir (5 e 10 dias) Lopinavir/ritonavir Hydroxychloroquina Hydroxychloroquina + lopinavir/ritonavir Interferon-β1a Anakinra Hydrocortisona (duração fixa, dose alta) Sarilumabe	Dias livre de ventilação mecânica Dias livre de falência de órgãos Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde Percentual de pacientes intubados que receberam traqueostomia Destino no momento da alta hospitalar Readmissão na UTI (durante o evento índice) Resultado da escala ordinal de 8 pontos da OMS	Global Coalition for Adaptive Research University of Pittsburgh Medical Center UMC Utrecht*

COVID-19 e tocilizumabe

Avaliação da certeza							Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Número dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe	Não utilizar	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Mortalidade/sobrevida												
7	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	<p>Capra et al., 2020: até o dia 02/04/2020, foram a óbito 2 (3,2%) pacientes do grupo TCZ e 11 (47,8%) pacientes no grupo controle. A sobrevida foi significativamente maior no grupo TCZ mesmo após o ajuste para idade, comorbidades e níveis basais de proteína C-reativa. HR para mortalidade: 0,035 (IC95% 0,004 – 0,347).</p> <p>Colaneri et al., 2020: a taxa de mortalidade não diferiu significativamente entre o grupo TCZ e o grupo de terapia de suporte padrão (OR: 0,78; IC95% 0,06 – 9,44).</p> <p>Klopfenstein et al., 2020: desfechos do estudo foram mortalidade e/ou admissão na UTI. Ambos foram menos frequentes no grupo TCZ do que no grupo de suporte padrão (25% vs. 72% respectivamente, p=0,002).</p> <p>Quartuccio et al., 2020: mortalidade no grupo TCZ: 9,5% (4); mortalidade no grupo terapia de suporte padrão: 0%.</p> <p>Wadud et al., 2020: sobrevida no grupo TCZ foi maior do que no grupo controle (61,36% e 48%, respectivamente).</p> <p>Ramaswamy et al., 2020: o uso de tocilizumabe esteve associado com uma redução em 75% do risco de morte nos pacientes hospitalizados (HR: 0,25; IC95% 0,07 – 0,90) em modelo ajustado para confundidores). Essa associação foi confirmada no modelo de efeitos do tratamento, com um risco reduzido de morte de 52,7% durante a internação em comparação àqueles não tratados (RR: 0,472; IC95% 0,449 – 0,497).</p> <p>Roumier et al., 2020: após análise ajustada, observou-se que não houve diferença entre as taxas de mortalidade dos grupos.</p>	⊕○○○	Muito baixa	Crítico		

Avaliação da certeza							Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Número dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe	Não utilizar	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Negativação do exame RT-PCR para SARS-CoV-2												
1	Estudo observacional	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	Quartuccio et al., 2020: não houve diferença entre os grupos a respeito do tempo até um swab negativo.				⊕○○○ Muito baixa	Importante
Eventos adversos												
1	Estudo observacional	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	Colaneri et al., 2020: não foram detectados eventos adversos em pacientes que receberam tocilizumabe.				⊕○○○ Muito baixa	Importante
Necessidade de ventilação mecânica												
2	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	Klopfenstein et al., 2020: pacientes do grupo TCZ necessitaram menos de ventilação mecânica do que pacientes do grupo de suporte padrão (0% vs. 32% respectivamente). Ramaswamy et al., 2020: a necessidade de ventilação mecânica (61,9% vs. 15,4%) foi mais frequentes nos tratados com TCZ em comparação aos não tratados, respectivamente.				⊕○○○ Muito baixa	Crítico

Avaliação da certeza							Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Número dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe	Não utilizar	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Tempo de internação hospitalar e necessidade de internação na UTI												
3	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	Colaneri et al., 2020: não houve redução significativa das internações na UTI até o 7º dia do estudo (OR: 0,11; IC95% 0,00 – 3,38) no grupo que utilizou TCZ. Wadud et al., 2020: tempo de internação foi maior no grupo TCZ (média de 17,9 dias). Roumier et al., 2020: considerando-se apenas 23 pacientes do grupo TCZ (e 16 controles) tratados fora da UTI, observou-se que o tratamento com TCZ reduziu significativamente o risco de subsequente internação na UTI (OR: 0,17)			⊕○○○ Muito baixa		Crítico
Melhora clínica												
2	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	Capra et al., 2020: considerando somente pacientes com um desfecho concluído (alta hospitalar ou óbito), 92% dos pacientes do grupo TCZ se recuperaram completamente e receberam alta após uma mediana de 12,5 dias (IQR 4 - 18), enquanto somente 42,1% dos pacientes controle receberam alta após uma mediana de 8 dias (IQR 7 – 15). Já entre os pacientes que permaneceram hospitalizados, até o dia 02/04/2020, 64,8% (37 pacientes) do grupo TCZ apresentou melhora clínica e 27% apresentou piora do estado clínico. No mesmo período, entre os pacientes do grupo controle, 100% (4 pacientes) apresentou piora do quadro clínico e necessitou de ventilação mecânica. Quartuccio et al., 2020: no grupo da terapia de suporte padrão, todos os pacientes se recuperaram. No grupo TCZ, 21,4% se recuperaram completamente, 50% apresentaram melhora rápida e significativa após o uso de TCZ.			⊕○○○ Muito baixa		Crítico

IC95% -intervalo de confiança de 95%. ^a Avaliação do ROBINS-I resultou em risco de viés crítico (viés de seleção, intervenção, fatores de confusão); ^b poucos casos relatados.