

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/2020/06/08/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, 29 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 8 de junho de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foram identificados nove coortes retrospectivos e cinco estudos caso-controle. Foram identificados também 35 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 8,7 milhões de pessoas já foram infectadas pelo SARS-CoV-2 e a doença que ele causa, denominada de Covid-19, já provocou mais de 460 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**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram atualizadas no dia 8 de junho de 2020 (**ANEXO2**). 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

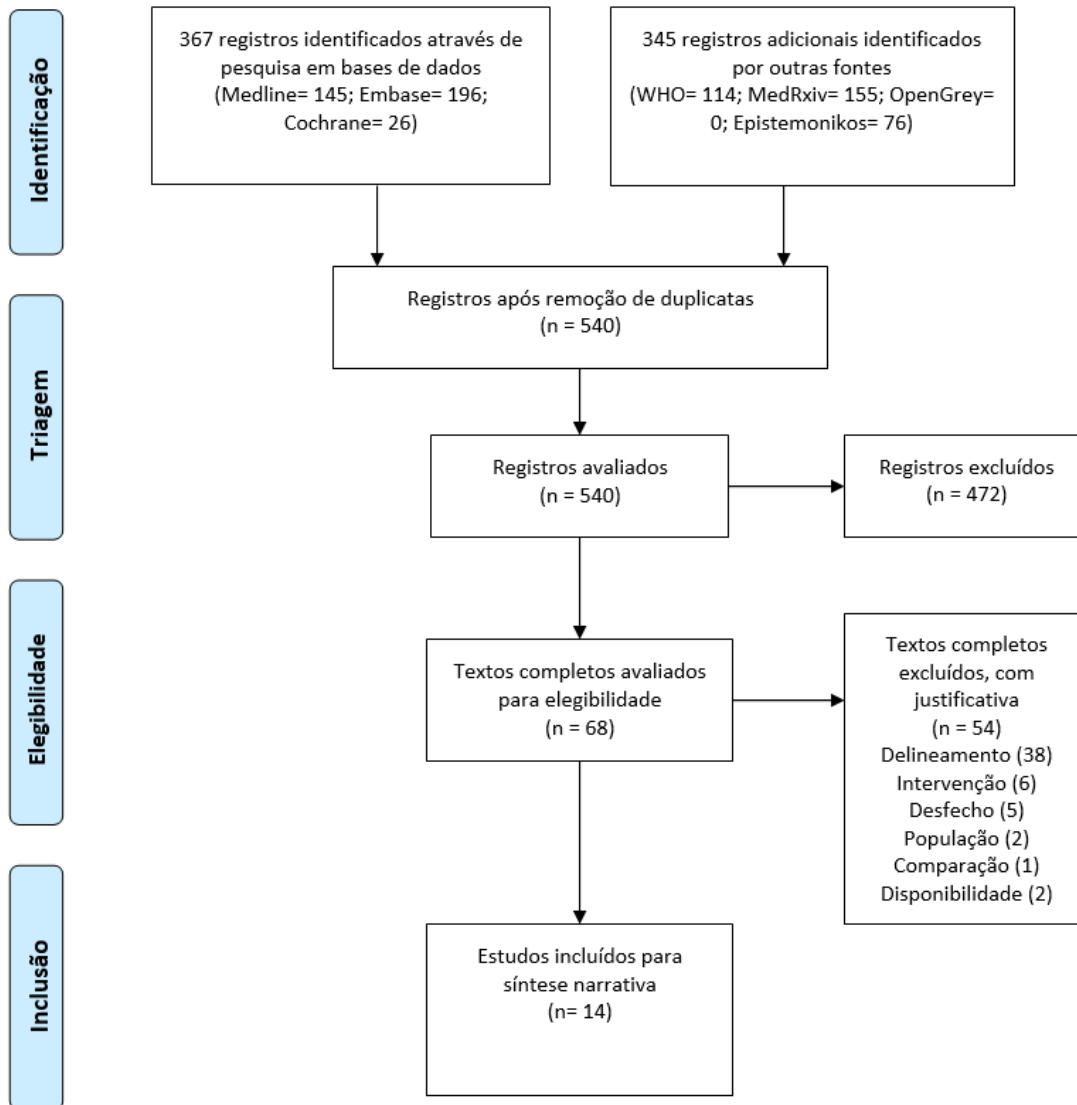
Resultados das buscas

As estratégias de busca recuperaram 712 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 172 referências duplicadas (referências idênticas) e 472 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.

A leitura do texto completo de 68 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 14 estudos e 35 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:

- 9 estudos de coorte retrospectivo (5 disponíveis apenas em versões *preprint*) (13–20);
- 5 estudos de caso-controle (3 disponíveis apenas em versões *preprint*) (21–25);

Adicionalmente, foram identificados 35 protocolos de estudos clínicos em andamento (ANEXO).

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 4**.

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

Entre os 14 estudos incluídos, 12 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 (13,15,16,18–21,23,24). 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). Apesar de não apresentar diferença significativa nas taxas de mortalidade entre os grupos tratados com tocilizumabe e terapia de suporte padrão, um trabalho na Itália com 65 pacientes mostrou que aqueles com menos de 75 anos que receberam TCZ tiveram maior sobrevida em comparação aos que não receberam (HR=1,46; IC95% 1,03-2,08; p=0,03) (26). 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) quando comparados ao grupo que recebeu terapia de suporte padrão (21).

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) (25).

Os estudos não foram consistentes em relação a necessidade de ventilação mecânica, obtendo resultados contraditórios (16,21,23,26). No entanto, um estudo que comparou grupos que

receberam doses de TCZ em momentos diferentes da internação sugeriu que para cada dia que a administração de tocilizumabe é adiada (após a admissão hospitalar) a chance de necessidade de ventilação mecânica aumenta em 21% (IC95% 1,08-1,38; $p=0,002$) (17).

Em relação a melhora clínica dos pacientes, um estudo sugeriu que até o 28º dia não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao percentual de pacientes com esse desfecho (definido como alta hospitalar ou diminuição de pelo menos 2 pontos da linha de base em uma escala ordinal de 6 categorias) (26).

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 ($n=50$) (24), porém esse achado não foi consistente com outros trabalhos (26). Em relação a necessidade de internação na UTI, alguns estudos reportaram que o grupo de pacientes tratado com tocilizumabe teve menores taxas de internação em unidades de terapia intensiva (14,16,25), relatando redução do risco desse desfecho (OR=0,17) (25). O tempo para negatização do exame de RT-PCR para SARS-CoV-2 foi avaliado por apenas um estudo com 42 pacientes que receberam TCZ e 69 controles, o qual observou que não houve diferença entre os grupos (22).

Por fim, a ocorrência de eventos adversos foi avaliada em três estudos, os quais divergiram em relação aos resultados. Enquanto um estudo com 112 não encontrou maior risco de eventos adversos em pacientes que utilizaram TCZ (14), dois estudos, um italiano com 65 pacientes e um americano com 154 pacientes, reportaram maior incidência de eventos adversos em pacientes que receberam TCZ (18,26). Em especial, a incidência de superinfecção foi maior em pacientes que fizeram uso de tocilizumabe quando comparada ao grupo que não recebeu o medicamento (54% vs. 26%, $p=0,001$) (18).

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.

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 retrospectiva	<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 $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \geq 300\text{mmHg}$. 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 o ajuste para idade, comorbidades e níveis basais de proteína C-reativa. HR para mortalidade: 0,035 (IC95% 0,004 – 0,347). 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<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 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. 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
Colaneri et al., 2020.	Coorte retrospectiva	<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 $\pm 16,95$). 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 as internações na UTI até o 7º dia do estudo (OR: 0,11; IC95% 0,00 – 3,38). Os níveis de proteína C-reativa diminuíram consideravelmente no grupo TCZ (p=0,03). Não foram detectados eventos adversos em pacientes que receberam tocilizumabe. 	Nenhum
Klopfenstein et al., 2020.	Caso-controle retrospectivo*	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com COVID-19. Grupo TCZ: pacientes com COVID-19 em estágio crítico. 	<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 $\pm 2,4$) vs. 3,4 (DP $\pm 2,6$)) e mais pacientes acima de 70 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
		<ul style="list-style-type: none"> Grupo controle: excluíram pacientes com doença moderada ou que receberam tratamentos não administrados rotineiramente na instituição. N=45 			<p>anos (75% vs. 44%, p=0,036).</p> <ul style="list-style-type: none"> Além disso, pacientes do grupo TCZ apresentaram formas mais 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/mm³ vs. 914/mm³, p=0,037 e maior nível de PCR: 158 mg/l vs. 105 mg/l, p=0,017). 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 (0% 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					vs. 32% respectivamente).	
Quartuccio et al., 2020	Caso-controle retrospectivo*	<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 do tempo até um swab negativo. No grupo TCZ, 27 pacientes foram internados na UTI (18 receberam o medicamento somente após irem para UTI) e 26 pacientes 	Nenhum

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>receberam ventilação mecânica invasiva.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	
Wadud et al., 2020.	Caso-controle retrospectivo*	<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). 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida no grupo TCZ foi maior do que no grupo controle (61,36% e 48%, respectivamente). 	
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 mecânica 	Nenhum

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>(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 internação em comparação àqueles não tratados (RR: 0,472; IC95% 0,449 – 0,497). 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
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, 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). Até o dia 4 de abril de 2020, dos 30 pacientes tratados com TCZ 3 (10%) 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					foram a óbito, 4 (de 7) tiveram alta da UTI e 6 (de 30) tiveram alta hospitalar.	
Campochiaro et al., 2020	Coorte retrospectiva	Pacientes hospitalizados por COVID-19 no Hospital San Raffaele em Milão, Itália. N=65	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumabe intravenoso (400mg) em 32 pacientes admitidos entre 13/03/2020 e 19/03/2020. • Em 9 pacientes, devido ao agravamento dos sintomas respiratórios (caracterizado por necessidade de aumentar a FiO2 ou iniciar ventilação mecânica) após 24 horas da primeira dose de TCZ uma segunda dose foi administrada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os pacientes receberam terapia de suporte padrão: <ul style="list-style-type: none"> - Hidroxicloroquina (40mg/dia); - Lopinavir-ritonavir (400/100mg/2x dia); - Ceftriaxona (2gr por 6 dias); - Azitromicina (500mg/dia); - Enoxaparina (4000 UI subcutânea 1x dia). 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana de idade não foi diferente entre o grupo que recebeu TCZ e o grupo terapia de suporte padrão (65; IQR: 53-75 e 60; IQR: 55-75,5 respectivamente, p=0,52). • Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes era do sexo masculino (p=0,47 para diferença entre os grupos). • No momento do início do estudo, 78% dos pacientes do grupo TCZ e 61% dos pacientes de suporte padrão faziam uso de ventilação não invasiva (p=0,18). • Até o 28º dia de estudo, 16% (5 pacientes) do grupo TCZ foram a óbito em comparação a 33% (11 pacientes) do 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>grupo de terapia de suporte padrão (p=0,150).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo mediano entre o uso de TCZ e o óbito foi de 5 dias (IQR: 4-6). • 13% (4 pacientes) do grupo TCZ necessitaram de ventilação mecânica, em comparação com 6% (2 pacientes) do grupo terapia de suporte padrão (p=0,43). • 63% (20 pacientes) do grupo TCZ receberam alta, em comparação a 49% (16 pacientes) do grupo de terapia de suporte padrão (p=0,32). Não houve diferença na mediana do tempo de internação entre os grupos (p=0,99). • Até o 28º dia não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao percentual de pacientes que 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>obtiveram melhora clínica (definida como alta hospitalar ou diminuição de pelo menos 2 pontos da linha de base em uma escala ordinal de 6 categorias): 69% (22 pacientes) do grupo TCZ em comparação a 61% (20 pacientes) do grupo terapia de suporte padrão ($p=0,61$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos sérios foram reportados em 25% (8 pacientes) do grupo TCZ e em 27% (9 pacientes) do grupo terapia de suporte padrão. O evento mais comum foi bacteremia (4 pacientes). • A taxa de infecções foi menor em pacientes que receberam apenas uma dose de TCZ (9%) em comparação aos pacientes que receberam duas doses do medicamento (33%) $p=0,06$. • Não houve diferenças significativas entre os 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>grupos em relação a ocorrência de trombose pulmonar ($p=0,99$), aumento das enzimas AST e ALT ($p=0,99$).</p> <ul style="list-style-type: none"> No grupo de pacientes tratado com TCZ, idade abaixo de 75 anos esteve associada com maior sobrevida (HR:1,46; IC95% 1,03-2,08; $p=0,03$). Além disso, no grupo tratado com TCZ, razão $PaO_2/FiO_2 \geq 100$ no início do estudo esteve associada com maior incidência de melhora clínica no 28º dia (HR:1,01; IC95% 1,00-1,02; $p=0,006$). 	
Callejas et al., 2020	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com diagnóstico de COVID-19 e que cumpriam critérios diagnósticos de síndrome de liberação de citocinas (SLC): <ul style="list-style-type: none"> - IL-6 acima de 40pg/mL, e/ou - ferritina acima de 300microg/L, D- 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em 9 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Glicocorticoides em 60 pacientes Glicocorticoides e tocilizumabe em 23 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> A média de idade dos pacientes foi de 63,9 anos (DP: $\pm 12,9$). O hazard ratio para sobrevida no grupo GC foi de HR: 0,064 (IC95% 0,03 - 1,181; $p=0,065$) e no grupo GC mais tocilizumabe foi de HR: 0,02 (IC95% 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
		<p>dímeros acima de 1mg/L, e/ou - triglicérides acima de 300mg/dl.</p> <ul style="list-style-type: none"> N=92 			<p>0,0004 – 0,835; p=0,040).</p> <ul style="list-style-type: none"> O hazard ratio para intubação no grupo GC foi de HR: 0,28 (IC95% 0,019 – 4,19; p=0,356) e no grupo GC mais tocilizumabe foi de HR: 0,24 (IC95% 0,0009 – 6,261; p=0,391). 	
Moreno-García et al., 2020	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com COVID-19 e que foram admitidos no hospital entre 19/02/2020 e 16/04/2020 e que não foram internados na UTI nas primeiras 24h após admissão hospitalar. N=171 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em 77 pacientes (400 mg/24h intravenoso para pacientes com 75 kg ou menos e 600 mg/24h para pacientes acima de 75 kg). Terapia de suporte avançado à vida quando aplicável. Pacientes com comorbidades severas e menos de 6 meses de expectativa de vida não foram elegíveis para essa terapia. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de suporte padrão em todos os pacientes: <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir-ritonavir (400/100 mg BID entre 7 e 14 dias); - Hidroxicloroquina (400 mg/12h no primeiro dia, seguida de 200 mg/12h por 4 dias); - Azitromicina (500 mg no primeiro dia, seguida de 250mg/24h por 4 dias). Esse medicamento só foi utilizado para pacientes admitidos a partir do dia 18/03/2020. Todos os pacientes com risco de trombose receberam profilaxia com heparina de baixo peso molecular. 	<ul style="list-style-type: none"> A média de idade dos pacientes no grupo TCZ foi de 61,5 anos (DP: ±12,4) e no grupo terapia de suporte padrão foi de 61,4 (DP: ±16). A proporção de pacientes com comorbidades e de pacientes do sexo masculino foi similar entre os grupos. Os pacientes do grupo TCZ tiveram mais frequência febre e pneumonia no primeiro dia, e necessitaram mais de oxigenoterapia. 	Nenhum

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que progrediram para SDRA tiveram recomendação de uso de metilprednisolona. • Terapia de suporte avançado à vida quando aplicável. Pacientes com comorbidades severas e menos de 6 meses de expectativa de vida não foram elegíveis para essa terapia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Níveis de PCR foram significativamente mais altos no grupo TCZ (9,7 mg/dL vs. 7,5 mg/dL, p=0,04). • Corticosteroides foram mais frequentemente administrados no grupo TCZ (50,6% vs. 27,7%, p=0,002). • 26 pacientes não foram elegíveis para suporte avançado de vida (12,9% no grupo TCZ e 17% no grupo TSP). • Pacientes do grupo TCZ tiveram significativamente menos internações na UTI do que pacientes do grupo TSP (10,3% vs. 27,6%, p=0,005). Além disso, tiveram menos necessidade de ventilação mecânica (0% vs. 13,8%, p=0,001). • Em análise multivariável o uso de TCZ esteve associado com menor risco de admissão na 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					UTI/mortalidade mesmo após ajuste por escore de propensão e comorbidades (OR: 0,03, IC95% 0,007-0,1; p=0,0001).	
Petrak et al., 2020	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> Estudo multicêntrico que incluiu pacientes com COVID-19 hospitalizados entre 13/03/2020 e 16/04/2020 que receberam tocilizumabe. N=145 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em dosagem precoce: aplicado anterior à intubação do paciente ou até 24 horas após a intubação. Pacientes que não necessitaram de ventilação mecânica foram analisados considerando o dia da admissão até o dia em que receberam TCZ. 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em dosagem tardia: aplicado após 24 horas do momento da intubação do paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> A idade média foi 58,1 anos e não variou entre os grupos. 64,6% dos pacientes eram do sexo masculino e 68,3% dos pacientes apresentavam comorbidades. 60% dos pacientes também foram tratados com corticosteroides, 98,6% receberam hidroxicloroquina em combinação com azitromicina. Ventilação mecânica foi necessária em 55,9% dos pacientes. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação às suas características basais, com exceção 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>dos níveis de D-dímeros (os pacientes do grupo que recebeu dosagem tardia possuíam níveis mais elevados, $p=0,012$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ao final do estudo, 70 pacientes (48,3%) receberam alta, 34 pacientes (23,5%) permaneceram hospitalizados e 41 pacientes (28,3%) foram a óbito. • Modelo de regressão logística ajustado para características demográficas e uso de corticosteroides demonstrou que para cada dia que a administração de tocilizumabe é adiada (após admissão hospitalar) a chance de necessidade de ventilação mecânica aumenta em 21% (IC95% 1,08-1,38; $p=0,002$). • Para os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, modelo de regressão logística ajustado para 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>características demográficas mostrou que a taxa de mortalidade foi menor em pacientes que receberam dosagem precoce de TCZ em comparação aos que receberam dosagem tardia (13,5% vs. 68,2%, $p < 0,001$).</p> <ul style="list-style-type: none">• Da mesma forma, pacientes que receberam dosagem precoce tiveram maiores taxas de alta hospitalar quando comparados aos pacientes que receberam dosagem tardia (59,5% vs. 18,2%, $p < 0,001$)• A chance de morrer foi 17,8 vezes maior em pacientes que receberam dosagem tardia de TCZ em comparação aos pacientes que receberam dosagem precoce (IC95% 5,32 – 74,55, $p < 0,001$) em modelo ajustado para idade, sexo, raça e comorbidades.	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
Somers et al., 2020	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com pneumonia associada a COVID-19 e admitidos entre 09/03/2020 e 20/04/2020 que necessitaram de ventilação mecânica. N=154 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe (dose única de 8 mg/kg – máx de 800mg) em 78 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Para os demais (76 pacientes), hidroxiclороquina (600 mg/12h - 2 doses, depois 200 mg/8h) foi recomendada como tratamento padrão no início do período do estudo. Uma vez que os estudos com remdesivir foram ativados, a hidroxiclороquina foi formalmente removida das diretrizes em 26/03/2020 e o seu uso foi raro após essa alteração. Corticosteróide não foi recomendado, mas o uso em pacientes com SRDA ficou a critério do médico intensivista. 	<ul style="list-style-type: none"> Não houve diferenças entre os grupos em relação as características de sexo, raça, algumas comorbidades e terapias concomitantes. Em geral, o grupo de pacientes que recebeu TCZ era mais jovem (média de 55 anos no grupo TCZ e de 60 anos no grupo TSP, p=0,05). Além disso, o grupo TCZ apresentou menos doença pulmonar crônica (10% vs. 28%, p=0,006) e menor doença renal crônica (35% vs. 49%, p=0,08). O TCZ foi administrado mais comumente dentro de 24h após a intubação, com uma minoria de uso (26%) ocorrendo >48 horas. A probabilidade de sobrevida foi maior no grupo TCZ (p=0,0189). 	<p>National Institutes of Health</p> <p>Centers for Disease Control and Prevention</p> <p>ASTCT New Investigator Award</p>

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<ul style="list-style-type: none"> • TCZ esteve associado a um menor risco de morte em modelo ajustado para variáveis demográficas (HR: 0,54; IC95% 0,35 – 0,84). • A taxa de letalidade em 28 dias também foi menor nos pacientes tratados com TCZ em comparação ao grupo não tratado (18% vs. 36%, p=0,01). • Pacientes do grupo TCZ tiveram maior chance de desenvolver superinfecção quando comparados ao grupo não tratado (54% vs. 26%, p=0,001), impulsionados principalmente por aumento nos casos de pneumonia associada a ventilação (45% vs. 20%, p <0,001). • Pacientes que receberam TCZ tiveram maior probabilidade de receber alta durante o período do estudo 	

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					(56% vs. 40%, p=0,04).	
Ip et al., 2020	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes diagnosticados com COVID-19 e admitidos entre 01/03/2020 e 22/04/2020 que foram internados na UTI. N=547 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em 134 pacientes (dose administrada após a internação na UTI). 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de suporte padrão em 413 pacientes (corticosteroides, hidroxiclороquina, azitromicina e uma combinação de hidroxiclороquina e azitromicina). 	<ul style="list-style-type: none"> TCZ foi administrado em dose única em 104 (78%) pacientes, com a maioria recebendo 400 mg (96%), seguida de 800 mg (1%), 8 mg/kg (1%), 4 mg/kg (1%) e falta de dosagem (1%). Bacteremia secundária ocorreu em 44 dos 413 (11%) pacientes no grupo não tratado, em comparação com 18 dos 134 (13%) no grupo tratado com TCZ. Pneumonia secundária ocorreu em 25 dos 413 (6%) pacientes no grupo não tratado, em comparação a 12 dos 134 (9%) no grupo tratado com TCZ. Houve uma associação do tipo tendência entre a sobrevida e o tratamento com TCZ dentro da UTI (HR: 	NI

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					0,76, IC95% 0,57-1,00). A mortalidade não ajustada em 30 dias favoreceu o tocilizumabe (46% versus 56%).	
Heili-Frades et al., 2020	Coorte retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com diagnóstico de COVID-19 admitidos em 4 hospitais entre 31/01/2020 e 17/04/2020. N = 4.712 	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumabe em 366 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de suporte padrão. 	<ul style="list-style-type: none"> A média de idade da população do estudo foi de 62 anos (DP ±19). Dos 366 pacientes que receberam TCZ, 149 (40,7%) foram internados na UTI e 82 (22,4%) foram a óbito. OR para mortalidade (uso vs. não uso de TCZ) foi de 0,77. 	Nenhum

Legenda: *Delineamentos apontados pelos autores, porém não condizentes com a descrição dos estudos. AST: Aspartato Aminotransferase; ALT: Alanina Aminotransferase; DP: desvio-padrão; IC: Intervalo de Confiança; HR: *Hazard Ratio*; IL-6: Interleucina 6; 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; TCZ: Tocilizumabe; TSP: Terapia de Suporte Padrão; 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	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Capra et al., 2020	SÉRIO Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados com análise de ajustamento incluindo todas as características basais dos pacientes	MODERADO A seleção dos participantes foi explicada no estudo, porém o início das intervenções não coincide entre os grupos	CRÍTICO 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	SÉRIO Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	SÉRIO Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Alguns desfechos podem ser coletados de maneiras diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante. A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	CRÍTICO O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Colaneri et al., 2020	<p>MODERADO</p> <p>Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão</p>	<p>MODERADO</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>CRÍTICO</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>SÉRIO</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções</p>	<p>SÉRIO</p> <p>As razões das perdas dos participantes diferem entre os grupos</p>	<p>SÉRIO</p> <p>Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p>	<p>CRÍTICO</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>CRÍTICO</p>

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Klopfenstein et al., 2020	<p>CRÍTICO</p> <p>Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Não apresenta análise de ajustamento</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>CRÍTICO</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>CRÍTICO</p> <p>Não há descrições do uso de outras medicações por grupo, podendo haver diferenças e possivelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados</p>	<p>SÉRIO</p> <p>As razões das perdas dos participantes diferem entre os grupos de intervenção</p>	<p>SÉRIO</p> <p>Desfechos avaliados provavelmente não seriam influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida, entretanto a diferença na disponibilidade de leitos de UTI pode ter influenciado o desfecho de necessidade de UTI, bem como o desfecho da internação</p>	<p>CRÍTICO</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>	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Quartuccio et al., 2020	<p>CRÍTICO</p> <p>Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Não apresenta análise de ajustamento</p>	<p>SÉRIO</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>CRÍTICO</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>SÉRIO</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções</p>	<p>BAIXO</p> <p>Todos os pacientes incluídos tiveram os desfechos de interesse do estudo avaliados</p>	<p>SÉRIO</p> <p>Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade e exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p>	<p>CRÍTICO</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>CRÍTICO</p>

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Ramaswamy et al., 2020 (preprint)	<p>MODERADO</p> <p>Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão</p>	<p>SÉRIO</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>CRÍTICO</p> <p>As intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não foram padronizadas</p>	<p>SÉRIO</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções</p>	<p>NÃO INFORMADO</p> <p>Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p>	<p>SÉRIO</p> <p>Estudo aberto. Desfechos avaliados provavelmente não seriam influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida, entretanto a diferença na 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>CRÍTICO</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>CRÍTICO</p>

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Wadud et al., 2020 (preprint)	CRÍTICO O estudo não apresenta informações sobre características basais entre os grupos. Não apresenta análise de ajustamento	CRÍTICO Poucas informações referentes a seleção dos participantes no estudo, não deixa claro se o início do tratamento coincide entre os grupos	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e não apresenta informações sobre as intervenções do grupo controle	SÉRIO Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	SÉRIO Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade e hospitalização são pouco influenciadas pelo conhecimento da intervenção	CRÍTICO O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Roumier et al., 2020 (preprint)	SÉRIO Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Apresenta análise de ajustamento, porém é descrita superficialmente	CRÍTICO Poucas informações referentes a seleção dos participantes no estudo, não deixa claro se o início do tratamento coincide entre os grupos	CRÍTICO As intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não foram padronizadas durante a hospitalização	SÉRIO Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	SÉRIO Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção. A diferença na Disponibilidade de leitos de UTI pode ter influenciado o desfecho internação na UTI	CRÍTICO O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos, e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Campochiaro et al., 2020	<p>SÉRIO</p> <p>Não houve diferença entre os grupos em relação às características basais. Apresenta análise de ajustamento, porém é descrita superficialmente</p>	<p>MODERADO</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>CRÍTICO</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>SÉRIO</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções</p>	<p>NÃO INFORMADO</p> <p>Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p>	<p>SÉRIO</p> <p>Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Alguns desfechos podem ser coletados de maneiras diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante. A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p>	<p>CRÍTICO</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>CRÍTICO</p>

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Callejas et al., 2020	<p>CRÍTICO</p> <p>O estudo apresenta poucas informações sobre as características basais entre os grupos. Não apresenta análise de ajustamento</p>	<p>CRÍTICO</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>CRÍTICO</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>CRÍTICO</p> <p>Não há descrições do uso de outras medicações por grupo, podendo haver diferenças e possivelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos comparados</p>	<p>NÃO INFORMADO</p> <p>Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p>	<p>MODERADO</p> <p>Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade e ventilação mecânica é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção</p>	<p>CRÍTICO</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>	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Moreno-García et al., 2020 (<i>preprint</i>)	<p>MODERADO</p> <p>Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão</p>	<p>MODERADO</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>CRÍTICO</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>SÉRIO</p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções</p>	<p>NÃO INFORMADO</p> <p>Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes</p>	<p>SÉRIO</p> <p>Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção. A diferença na disponibilidade de leitos de UTI pode ter influenciado o desfecho internação na UTI</p>	<p>CRÍTICO</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>CRÍTICO</p>

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Petrak et al., 2020 (preprint)	MODERADO Não houve diferenças significativas entre os grupos e os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e envolveu múltiplas instituições. Há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	CRÍTICO 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	SÉRIO Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	MODERADO Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	CRÍTICO O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Somers et al., 2020 (preprint)	MODERADO Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão	MODERADO A seleção dos participantes é explicada no estudo, porém, os autores explicam que priorizaram a inclusão dos pacientes em um ensaio clínico randomizado envolvendo outro medicamento (sarilumabe). Sendo assim, esse estudo compreendeu apenas pacientes não elegíveis para o ECR	CRÍTICO 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	SÉRIO Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	SÉRIO Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Alguns desfechos podem ser coletados de maneiras diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante. A avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	CRÍTICO O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Ip et al., 2020 (preprint)	MODERADO Houve diferenças significativas entre os grupos, mas os desfechos foram avaliados após ajuste com escore de propensão	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e envolveu múltiplas instituições. Há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	CRÍTICO 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	SÉRIO Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções	MODERADO Os dados faltantes são reportados para cada variável e divergem pouco entre os grupos	SÉRIO Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção. No entanto, os demais desfechos estão sujeitos a variabilidade, especialmente se tratando de estudo multicêntrico	SÉRIO Protocolo do estudo descreve desfechos para seguimento diferente do reportado (NCT04347993). Desfechos cardíacos relevantes para as intervenções não foram descritos e não foram previstos	CRÍTICO

Domínio / estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação e mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Heili-Frades et al., 2020 (preprint)	SÉRIO Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariável porém os resultados são descritos superficialmente	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e envolveu múltiplas instituições. Há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	CRÍTICO 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	SÉRIO Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções	CRÍTICO Variáveis com perda de informação de >50% não foram analisadas. Para variáveis com perda de <50% média da amostra foi imputada.	MODERADO Estudo aberto, a avaliação de desfechos duros é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	CRÍTICO O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	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 14 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 (13,16–21,23,24), também houve evidências apresentando ausência de diferenças significativas entre os grupos (14,25,26). 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 (27). Essa constatação está de acordo com outros achados da literatura: um estudo de caso-controle com 59 pacientes que 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) (25); e um estudo de coorte com 145 integrantes que comparou pacientes que receberam dose de TCZ precoce (em até 24h após internação na UTI) e pacientes que receberam dose de TCZ tardia (após 24h da internação na UTI), o qual verificou que a taxa de mortalidade entre os pacientes com dosagem precoce foi menor (13,5% vs. 68,2%, p<0,001) (17).

O tempo de internação hospitalar (25,26) e o tempo para negatização do teste RT-PCR para SARS-CoV-2 (22) foram desfechos avaliados por poucos estudos e as estimativas de comparação não foram fornecidas pelos autores, limitando a interpretação dos resultados.

Outro desfecho relevante no contexto da pandemia de COVID-19 é a necessidade de ventilação mecânica. Os estudos que fizeram essa avaliação não foram consistentes em relação aos resultados, tornando evidente a remanescente necessidade de maiores investigações. Apenas um estudo encontrou uma associação direta entre a administração precoce de tocilizumabe e a chance de necessidade de VM, indicando que o TCZ pode reduzir a demanda pelo suporte intensivo de oxigênio (17). Considerando que os leitos de UTI são recursos físicos escassos e que não estão disponíveis em muitas cidades, um medicamento que aparenta reduzir a sua necessidade requer uma investigação mais aprofundada.

Em relação a ocorrência de eventos adversos, houve evidência de maiores taxas de superinfecção em pacientes que fizeram uso de tocilizumabe (54% vs. 26%, $p=0,001$) (18), no entanto, essa associação pode estar distorcida pelo efeito de confundidores (considerando que a superinfecção foi devido a ventilação mecânica, característica de pacientes mais graves e que consequentemente podem ter maior chance de receber TCZ).

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 (28,29).

Como implicações para a prática, pontua-se que pelo menos 35 ensaios clínicos estão sendo conduzidos. Entre os principais comparadores a serem avaliados estão hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir e corticoides. Dos 35 protocolos, 21 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 14 estudos com dados disponíveis e 35 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 - 153. Saf Risk Pharmacother. 2020;8(1):3–8.
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 PP - 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. Luis Callejas Rubio J, de Dios Luna del Castillo J, de la Hera Fernández J, Arrabal EG, Ruiz MC, Centeno NO. De Los Pulsos De Corticoides En Pacientes Con Síndrome De Liberación De Citoquinas Inducido Por Infección Por Sars-Cov-2. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.018>
16. Moreno-García E, Rico V, Albiach L, Agüero D, Ambrosini J, Bodro M, et al. Tocilizumab is associated with reduced risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. 2020;1–24. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.20113738v1>
17. Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, Fliegelman RM, Pinsky J, Didwania V, et al. Tocilizumab as a Therapeutic Agent for Critically Ill Patients Infected with SARS-CoV-2. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2008;53(9):287. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.05.20122622v1>
18. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.05.29.20117358.
19. Ip A, Berry DA, Hansen E, Goy AH, Pecora AL, Sinclair BA, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2019;53(9):1689–99. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.21.20109207v1>
20. Heili-Frades S, Minguez P, Mahillo-Fernandez I, Prieto-Rumeau T, Herrero Gonzalez A, de la Fuente L, et al. COVID-19 Outcomes in 4712 consecutively confirmed SARS-CoV2 cases in the city of Madrid. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.05.22.20109850. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/25/2020.05.22.20109850>.
21. 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;
22. 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>

23. 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>.
24. 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>.
25. 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>
26. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. Eur J Intern Med. 2020 Jun;76:43–9.
27. 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>.
28. 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
29. 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>
30. 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>

31. 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.
32. 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>
33. 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.
34. 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 Sick Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab. *Am J Hematol.* 2020 Apr;
35. 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;
36. 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;
37. 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;
38. Emmi G, Bettiol 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.
39. 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.
40. 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;
41. 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;

42. 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>
43. 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;
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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;
48. 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.
49. 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;
50. 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.
51. 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;

52. 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>.
53. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. Eur J Intern Med. 2020 Jun;76:36–42.
54. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. J Thromb Thrombolysis. 2020 May;1–4.
55. Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Barbieri M, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. Diabetes Metab. 2020 May;
56. Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E, Wormsbecker A, Foster D, Karpov A, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can. 2020 May;
57. Morillas JA, Marco Canosa F, Srinivas P, Asadi T, Calabrese C, Rajendram P, et al. Tocilizumab therapy in five solid and composite tissue transplant recipients with early ARDS due to SARS-CoV-2. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2020 May;
58. Crespo M, José Pérez-Sáez M, Redondo-Pachón D, Llinàs-Mallol L, Montero MM, Villar J, et al. COVID-19 in elderly kidney transplant recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2020 May;
59. Issa N, Dumery M, Guisset O, Mourissoux G, Bonnet F, Camou F. Feasibility of Tocilizumab in ICU patients with COVID-19. Journal of medical virology. United States; 2020.
60. Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, Tabarsi P. Tocilizumab administration in a refractory case of COVID-19. International journal of antimicrobial agents. 2020. p. 106043.
61. Mella A, Mingozzi S, Gallo E, Lavacca A, Rossetti MM, Clari R, et al. Case series of six kidney transplanted patients with COVID-19 pneumonia treated with tocilizumab. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. Denmark; 2020. p. e13348.
62. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MÁ, et al. Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital. Pediatr Crit care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. 2020 May;

63. Papamichalis P, Papadogoulas A, Katsiafylloudis P, Skoura A-L, Papamichalis M, Neou E, et al. Combination of thrombolytic and immunosuppressive therapy for coronavirus disease 2019: A case report. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020.
64. Akinosoglou K, Velissaris D, Ziazias D, Davoulos C, Tousis A, Tsiotsios K, et al. Remdesivir and Tocilizumab: Mix or Match. *Journal of medical virology*. United States; 2020.
65. Gautier-Vargas G, Baldacini C, Benotmane I, Keller N, Perrin P, Moulin B, et al. Rapid resolution of cytokine release syndrome and favorable clinical course of severe COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with tocilizumab. *Kidney international*. United States; 2020.
66. Borku Uysal B, Ikitimur H, Yavuzer S, Ikitimur B, Uysal H, Islamoglu MS, et al. “Tocilizumab challenge: A series of cytokine storm therapy experience in hospitalized Covid-19 pneumonia patients”. *J Med Virol*. 2020 Jun;
67. Singh S, Chakravarty T, Chen P, Akhmerov A, Falk J, Friedman O, et al. Allogeneic cardiosphere-derived cells (CAP-1002) in critically ill COVID-19 patients: compassionate-use case series. *Basic Res Cardiol [Internet]*. 2020;115(4):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0795-1>
68. Hassoun A, Thottacherry ED, Muklewicz J, Aziz Q, Edwards J. Utilizing tocilizumab for the treatment of cytokine release syndrome in COVID-19. *J Clin Virol [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104443>
69. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Lorenzo T, Ballestri M, et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020;2:0–3.
70. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, Liu G, Jain T, Chen P-H, et al. Clinical Course of COVID-19 in a Liver Transplant Recipient on Hemodialysis and Response to Tocilizumab Therapy: A Case Report. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2020 May;
71. Odièvre M-H, de Marcellus C, Ducou Le Pointe H, Allali S, Romain A-S, Youn J, et al. Dramatic improvement after tocilizumab of severe COVID-19 in a child with sickle cell disease and acute chest syndrome. *American journal of hematology*. United States; 2020.
72. Wang L, Peng X, Wang Z-H, Cai J, Zhou F-C. Tocilizumab in the treatment of a critical COVID-19 patient: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 May;24(10):5783–7.
73. Michot J-M, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020.

74. Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients. Vol. 38, Clinical and experimental rheumatology. Italy; 2020. p. 578.
75. Luis Callejas Rubio J, Millán IA, Higuera MM, Medina LM, López ML, Torres AC. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.05.004>
76. Muhovic D, Bojovic J, Bulatovic A, Vukcevic B, Ratkovic M, Lazovic R, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. Liver int [Internet]. 2020; Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/liv.14516>
77. Rhodes NJ, Dairem A, Moore W, Shah A, Postelnick MJ, Badowski ME, et al. Multicenter point-prevalence evaluation of the utilization and safety of drug therapies for COVID-19. medRxiv [Internet]. 2020;2020.06.03.20121558. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20121558v1>
78. Trinh M, Chang DR, Govindarajulu US, Kane E, Fuster V, Kohli-Seth R, et al. Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. medRxiv [Internet]. 2020;2020.05.30.20117929. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.30.20117929v1>
79. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierio PA, Parrella R, Marata AM, Popoli P, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The TOCIVID-19 phase 2 trial. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.01.20119149v1>
80. Tanoira RP, Garcia FP, Romanyk J, Gomez-Herruz P, Arroyo T, Gonzalez R, et al. Prevalence and risk factors for mortality related to COVID-19 in a severely affected area of Madrid, Spain. medRxiv [Internet]. 2020;(6):2020.05.25.20112912. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.25.20112912v1>

ANEXOS

ANEXO 1: Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#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"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 "tocilizumab" OR "tocilizumabe"</p> <p>#6 #4 AND #5</p>	26
Embase	<p>#1 ('tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab') AND [embase]/lim</p> <p>#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</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	196
MEDLINE (via PubMed)	<p>#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)</p> <p>#2 (tocilizumab OR tocilizumabe)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	145
WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease	<p>#1 tocilizumab</p>	114
ClinicalTrials.gov	<p>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</p>	52

MedRxiv	#1 ("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "COVID-19") #2 ("tocilizumab" OR "tocilizumabe") #3 #1 AND #2	155
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	76

ANEXO 2: Tabela de atualizações da revisão

Buscas e atualizações	Data da realização
1ª busca	14 de abril de 2020
2ª busca	18 de maio de 2020
3ª busca	08 de junho de 2020

ANEXO 3: Justificativa de exclusão dos estudos

Estudo	Justificativa para exclusão
Ferrey et al., 2020 (30)	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 (31)	Relato de caso com uma paciente com esclerose sistêmica e COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Zhang et al., 2020 (32)	Relato de caso com um paciente com mieloma múltiplo e COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Diao et al., 2020 (33)	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 (34)	Relato de caso com um paciente com doença falciforme homocigótica e COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Boyarsky et al., 2020 (35)	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 (36)	Série de casos sobre pacientes com ECMO (apenas menciona o uso de tocilizumabe). Excluído pelo tipo de delineamento.
Anand et al, 2020 (37)	Série de casos em que apenas um paciente recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Emmi et al, 2020 (38)	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 (39)	Artigo na íntegra não encontrado. Excluído por indisponibilidade de dados.
Giamarellos-Bourboulis et al, 2020 (40)	Estudo de coorte com 54 pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Artigo não avaliou desfechos de interesse.
Alberici et al, 2020 (41)	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 (42)	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 (43)	Série de casos com 21 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Luo et al., 2020 (44)	Série de casos com 15 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.

Estudo	Justificativa para exclusão
Di Giambenedetto et al., 2020 (45)	Série de casos com 3 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Morrison et al., 2020 (46)	Relato de caso com 2 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Alattar et al., 2020 (47)	Série de casos com 25 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Mazzitelli et al., 2020 (48)	Série de casos com 3 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Alberici et al., 2020 (41)	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 (49)	Estudo prospectivo de braço único com 63 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Toniati et al., 2020 (50)	Série de casos com 100 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Pereira et al., 2020 (51)	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 (52)	Série de casos com 11 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Sánchez-Montalvá et al., 2020 (27)	Estudo de coorte prospectiva com 82 pacientes que recebera tocilizumabe. Excluído pois não avaliou desfechos de interesse.
Morena et al., 2020 (53)	Série de casos com 51 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Ayerbe et al., 2020 (54)	Estudo de coorte retrospectiva com 2075 pacientes que avaliou a sobrevida após uso de heparina, tocilizumabe apenas é mencionado com um dos tratamentos adicionais. Excluído pelo tipo de intervenção.
Marfella et al., 2020 (55)	Estudo de coorte retrospectiva com 78 pacientes (31 hiperglicêmicos e 47 normoglicêmicos) que avaliou sobrevida após o uso de tocilizumabe. Excluído pelo tipo de comparação.
Mitra et al., 2020 (56)	Série de casos com 117 pacientes na qual 4 receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Morillas et al., 2020 (57)	Série de casos com 5 pacientes com COVID-19 e transplante de órgão sólido que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.

Estudo	Justificativa para exclusão
Crespo et al., 2020 (58)	Estudo de coorte retrospectiva com 16 pacientes com COVID-19 e transplante de rim, no qual 4 utilizaram tocilizumabe (3 sobreviveram). Excluído pelo tipo de intervenção.
Issa et al., 2020 (59)	Série de casos com 10 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Dastan et al., 2020 (60)	Relato de caso com um paciente de 36 anos sem comorbidades e com COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Mella et al., 2020 (61)	Série de casos com 6 pacientes com COVID-19 e transplante de rim que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
García-Salido et al., 2020 (62)	Série de casos com 7 pacientes pediátricos diagnosticados com COVID-19 na qual 2 utilizaram tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Papamichalis et al., 2020 (63)	Relato de caso com um paciente de 68 anos com COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Akinosoglou et al., 2020 (64)	Série de casos com 2 pacientes de 59 e 49 anos diagnosticados com COVID-19. Excluído pelo tipo de delineamento.
Gautier-Vargas et al., 2020 (65)	Relato de caso com um paciente de 69 anos com COVID-19 e transplante de rim que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Borku et al., 2020 (66)	Série de casos com 12 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Singh et al., 2020 (67)	Série de casos com 6 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Hassoun et al., 2020 (68)	Carta ao editor contendo uma série de 9 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Fontana et al., 2020 (69)	Relato de caso com um paciente de 61 anos com COVID-19 e transplante de rim que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Hammami, et al., 2020 (70)	Relato de caso com um paciente de 63 anos com COVID-19 e transplante de fígado que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Odièvre et al., 2020 (71)	Relato de caso com uma paciente de 16 anos com COVID-19 e anemia falciforme que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Wang et al., 2020 (72)	Relato de caso com um paciente de 57 anos com COVID-19 que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Michot et al., 2020 (73)	Relato de caso com um paciente de 42 anos com COVID-19 e carcinoma sarcomatoide de células renais que recebeu tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.

Estudo	Justificativa para exclusão
Campins et al., 2020 (74)	Série de casos com 58 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Callejas et al., 2020 (75)	Estudo de coorte retrospectiva com 21 pacientes com COVID-19, no qual 2 pacientes receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de intervenção.
Muhovic et al., 2020 (76)	Relato de caso com um paciente 52 anos que fez uso de tocilizumabe e apresentou lesão hepática induzida por medicamentos. Excluído pelo tipo de delineamento.
Rhodes et al., 2020 (77)	Estudo de coorte com 352 pacientes de 15 hospitais com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 que receberam diversas terapias, inclusive tocilizumabe (não foi avaliado separadamente). Excluído pelo tipo de intervenção.
Trinh et al., 2020 (78)	Estudo de coorte com 244 pacientes. O tocilizumabe foi utilizado somente em conjunto com outras terapias. Excluído pelo tipo de intervenção.
Perrone et al., 2020 (79)	Estudo multicêntrico de braço único com 1221 pacientes que receberam tocilizumabe. Excluído pelo tipo de delineamento.
Perez-Tanoira et al., 2020 (80)	Estudo de coorte com 562 pacientes com diagnóstico de COVID-19 que receberam diversas terapias, inclusive tocilizumabe (não foi avaliado separadamente). Excluído pelo tipo de intervenção.

ANEXO 4: 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	Maio 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 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 28º dia Tempo até melhora clínica Estado clínico Tempo de internação 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	Hidroxicloroquina 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 coronavirus (n=228)	Tocilizumabe	NI	<p>Sobrevida sem necessidade de ventilação mecânica 14^o dia</p> <p>Pontuação menor ou igual a 5 na escala de progressão da OMS no 4^o dia</p> <p>Incidência cumulativa de extubação traqueal bem sucedida no 14^o dia</p> <p>Pontuação na escala de progressão da OMS no 4^o 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	Resposta clínica Resposta bioquímica Sobrevida Alta hospitalar Progressão da COVID-19 Taxa de ventilação mecânica não eletiva Duração da ventilação mecânica Tempo até a ventilação mecânica Taxa de utilização de vasopressores / inotrópicos (mais 4 desfechos)	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
NCT04322773	Recrutando	Abril 2020 / Junho 2021	ECR fase 2	Pacientes diagnosticados com Cpví-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
NCT04320615	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 <=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>(mais 13 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 negatização 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 SARS 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, UK 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	Maio 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
NCT04377750	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
NCT04377659	Recrutando	Maio 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
NCT04377503	Ainda não recrutando	Maio 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) 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

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
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	Frequência da resposta Melhora clínica Sobrevida	National Cancer Institute (NCI)
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	Estado clínico mensurado por uma escala ordinal de 7 categorias Tempo até melhora clínica Duração da suplementação de oxigênio (mais 17 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	<p>Duração da ventilação mecânica</p> <p>Taxa de mortalidade no 30º dia</p> <p>Taxa de transferência para UTI</p> <p>Necessidade de ventilação mecânica</p> <p>Taxa de traqueostomias</p> <p>Tempo de internação na UTI</p> <p>Tempo de internação hospitalar</p>	Emory University National Cancer Institute (NCI)
NCT04361032	Ainda não recrutando	Maio 2020 / Outubro 2020	ECR fase 3	Pacientes (18 e 80 anos) internados na UTI com diagnóstico de Covid-19 (n=260)	Tocilizumabe	Deferoxamina	Mortalidade	<p>Abderrahmane Mami Hospital</p> <p>E.Clinical Research</p> <p>Datamatrix</p>

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 VM</p> <p>Alta hospitalar e 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 clínica (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 Clavulanato	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
						<p>Macrolide (3-5 dias e 14 dias)</p> <p>Oseltamivir (5 e 10 dias)</p> <p>Lopinavir/ritonavir</p> <p>Hydroxychloroquina</p> <p>Hydroxychloroquina + lopinavir/ritonavir</p> <p>Interferon-β1a</p> <p>Anakinra</p> <p>Hydrocortisona (duração fixa, dose alta)</p> <p>Sarilumabe</p>	<p>Dias livre de ventilação mecânica</p> <p>Dias livre de falência de órgãos</p> <p>Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde</p> <p>Percentual de pacientes intubados que receberam traqueostomia</p> <p>Destino no momento da alta hospitalar</p> <p>Readmissão na UTI (durante o evento índice)</p> <p>Resultado da escala ordinal de 8 pontos da OMS</p>	<p>Global Coalition for Adaptive Research University of Pittsburgh</p> <p>Medical Center UMC Utrecht"</p>

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04412291	Não recrutando	Junho 2020 / Fevereiro 2021	ECR fase 2	Pacientes adultos com diagnóstico de Covid-19 (n=120)	Tocilizumabe	Anakinra Terapia de suporte padrão	Tempo até a melhora Mortalidade Tempo de ventilação mecânica (mais 26 desfechos)	Jon Lampa Karolinska University Hospital Karolinska Institutet
NCT04412772	Recrutando	Junho 2020 / Dezembro 2021	ECR fase 3	Pacientes adultos com diagnóstico de Covid-19 (n=300)	Tocilizumabe	Placebo	Estado clínico (em uma escala de 7 categorias) no 28º dia Melhora clínica Ventilação mecânica Oxigenação	Queen's Medical Centre

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04409262	Não recrutando	Maio 2020 / Julho 2020	ECR fase 3	Pacientes com diagnóstico de pneumonia associada a Covid-19 (n=450)	Tocilizumabe	Placebo Remdesivir	Estado clínico (em uma escala de 7 categorias) no 28º dia Tempo até a melhora clínica Tempo de internação na UTI Mortalidade no 7º, 14º, 21º e 28º dia (mais 6 desfechos)	Hoffmann-La Roche Gilead Sciences
NCT04403685	Recrutando	Maio 2020 / Agosto 2020	ECR fase 3	Pacientes com diagnóstico de pneumonia associada a Covid-19 e Síndrome da liberação de citocinas. (n=150)	Tocilizumabe	NI	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Mortalidade hospitalar Melhora no escore de SOFA Dias livre de ventilação mecânica	Beneficência Portuguesa de São Paulo Hospital do Coracao Hospital Israelita Albert Einstein Hospital Sirio-Libanês Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
							<p>Tempo até o início da suplementação de oxigênio</p> <p>(mais 6 desfechos)</p>	<p>Brazilian Research In Intensive Care Network</p> <p>Hospital Moinhos de Vento</p> <p>Brazilian Clinical Research Institute</p>
NCT04394182	Recrutando	Abril 2020 / Abril 2021	EC	Pacientes diagnosticados com pneumonia viral (n=15)	Tocilizumabe	<p>Dose ultra baixa de radioterapia</p> <p>Suporte ventilatório com terapia de oxigênio</p> <p>Lopinavir/ Ritonavir</p> <p>Hidroxicloroquina</p> <p>Azotromicina</p> <p>Piperaciclina/ Tazobactam</p> <p>Heparina de baixo peso molecular</p> <p>Injeção de corticosteroide</p>	<p>Status da terapia de oxigênio no 2º dia</p> <p>Saturação de oxigênio no 2º dia</p> <p>Exames de sangue no 2º dia</p> <p>Status da terapia de oxigênio no 5º dia</p> <p>Saturação de oxigênio no 5º dia</p> <p>(mais 8 desfechos)</p>	<p>Fundacion GenesisCare</p> <p>Hospital La Milagrosa</p> <p>Hospital Vithas Valencia Consuelo</p>

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04349410	Recrutando	Abril 2020 / Novembro 2020	ECR fase 2 e fase 3	Pacientes diagnosticados com Covid-19 (n=500)	Tocilizumabe	Hidroxicloroquina/ Azitromicina Hidroxicloroquina/ Doxiciclina Hidroxicloroquina/ Clindamicina Hidroxicloroquina/ Clindamicina Primaquina (dose baixa) Hidroxicloroquina/ Clindamicina Primaquina (dose alta) Remdesivir Metilprednisolona Interferon alfa 2B Losartan Soro convalescente	Melhora na mensuração de FMTVDM com imagenologia nuclear Status ventilatório Sobrevida	The Camelot Foundation

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04317092	Recrutando	Março 2020 / Dezembro 2022	EC	Pacientes diagnosticados com Covid-19 (n=400)	Tocilizumabe	NI	Mortalidade no 30º dia Níveis de interleucina-6, PCR e contagem de linfócitos Razão PaO2/FiO2 Mudança no escore SOFA (mais 4 desfechos)	National Cancer Institute, Naples
NCT04315480	Não recrutando	Março 2020 / Maio 2020	EC fase 2	Pacientes com pneumonia associada a SARS (n=38)	Tocilizumabe	NI	Melhora da função pulmonar Necessidade de intubação orotraqueal Mortalidade	Università Politecnica delle Marche Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

ANEXO 5: Resumos dos achados (GRADE)

COVID-19 e Tocilizumabe

Pergunta 5: Tocilizumabe comparado a não utilizar em paciente com Covid-19

Contexto: Devemos utilizar tocilizumabe no tratamento do paciente com Covid-19 ?

Bibliografia: Capra et al., 2020; Colaneri et al., 2020; Klopfenstein et al., 2020; Quartuccio et al., 2020; Wadud et al., 2020; Ramaswamy et al., 2020; Roumier et al., 2020; Campochiaro et al., 2020; Callejas et al., 2020; Moreno-García et al., 2020; Petrak et al., 2020; Somers et al., 2020; Ip et al., 2020; Heili-Frades et al., 2020.

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												

14	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^c	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
----	------------------------	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	---------------------	---------


						<p>Campochiaro et al., 2020: até o 28º dia de estudo, 16% (5 pacientes) do grupo TCZ foram a óbito em comparação a 33% (11 pacientes) do grupo de terapia de suporte padrão (p=0,150). No grupo de pacientes tratado com TCZ, idade abaixo de 75 anos esteve associada com maior sobrevida (HR:1,46; IC95% 1,03-2,08; p=0,03).</p> <p>Callejas et al., 2020: o hazard ratio para sobrevida no grupo GC foi de HR: 0,064 (IC95% 0,03 - 1,181; p=0,065) e no grupo GC mais tocilizumabe foi de HR: 0,02 (IC95% 0,0004 – 0,835; p=0,040).</p> <p>Moreno-García et al., 2020: em análise multivariável o uso de TCZ esteve associado com menor risco de admissão na UTI/mortalidade mesmo após ajuste por escore de propensão e comorbidades (OR: 0,03, IC95% 0,007-0,1; p=0,0001).</p> <p>Petrak et al., 2020: para os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, modelo de regressão logística ajustado para características demográficas mostrou que a taxa de mortalidade foi menor em pacientes que receberam dosagem precoce de TCZ em comparação aos que receberam dosagem tardia (13,5% vs. 68,2%, p<0,001). A chance de morrer foi 17,8 vezes maior em pacientes que receberam dosagem tardia de TCZ em comparação aos pacientes que receberam dosagem precoce (IC95% 5,32 – 74,55, p<0,001) em modelo ajustado para idade, sexo, raça e comorbidades.</p> <p>Somers et al., 2020: TCZ esteve associado a um menor risco de morte em modelo ajustado para variáveis demográficas (HR: 0,54; IC95% 0,35 – 0,84). A taxa de letalidade em 28 dias também foi menor nos pacientes tratados com TCZ em comparação ao grupo não tratado (18% vs. 36%, p=0,01).</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

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%)		
							<p>Ip et al., 2020: houve uma associação do tipo tendência entre a sobrevida e o tratamento com TCZ dentro da UTI (HR: 0,76, IC95% 0,57-1,00). A mortalidade não ajustada em 30 dias favoreceu o tocilizumabe (46% vs. 56%).</p> <p>Heili-Frades et al., 2020: dos 366 pacientes que receberam TCZ 82 (22,4%) foram a óbito. OR para mortalidade (uso vs. não uso de TCZ) foi de 0,77.</p>					
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												

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%)		
3	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	Colaneri et al., 2020: não foram detectados eventos adversos em pacientes que receberam tocilizumabe. Campochiaro et al., 2020: eventos adversos sérios foram reportados em 25% (8 pacientes) do grupo TCZ e em 27% (9 pacientes) do grupo terapia de suporte padrão. O evento mais comum foi bacteremia (4 pacientes). A taxa de infecções foi menor em pacientes que receberam apenas uma dose de TCZ (9%) em comparação aos pacientes que receberam duas doses do medicamento (33%) p=0,06. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação a ocorrência de trombose pulmonar (p=0,99), aumento das enzimas AST e ALT (p=0,99). Somers et al., 2020: pacientes do grupo TCZ tiveram maior chance de desenvolver superinfecção quando comparados ao grupo não tratado (54% vs. 26%, p=0,001), impulsionados principalmente por aumento nos casos de pneumonia associada a ventilação (45% vs. 20%, p <0,001).				⊕○○○ Muito baixa	Importante
Necessidade de ventilação mecânica												

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%)		
6	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	<p>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).</p> <p>Ramaswamy et al., 2020: a necessidade de ventilação mecânica (61,9% vs. 15,4%) foi mais frequente nos tratados com TCZ em comparação aos não tratados, respectivamente.</p> <p>Campochiaro et al., 2020: 13% (4 pacientes) do grupo TCZ necessitaram de ventilação mecânica, em comparação com 6% (2 pacientes) do grupo terapia de suporte padrão (p=0,43).</p> <p>Callejas et al., 2020: o hazard ratio para intubação no grupo GC foi de HR: 0,28 (IC95% 0,019 – 4,19; p=0,356) e no grupo GC mais tocilizumabe foi de HR: 0,24 (IC95% 0,0009 – 6,261; p=0,391).</p> <p>Moreno-García et al., 2020: pacientes do grupo TCZ tiveram menos necessidade de ventilação mecânica (0% vs. 13,8%, p=0,001).</p> <p>Petrak et al., 2020: modelo de regressão logística ajustado para características demográficas e uso de corticosteroides demonstrou que para cada dia que a administração de tocilizumabe é adiada (após admissão hospitalar) a chance de necessidade de ventilação mecânica aumenta em 21% (IC95% 1,08-1,38; p=0,002).</p>				⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Tempo de internação hospitalar e necessidade de internação na UTI												

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%)		
5	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). Campochiaro et al., 2020: não houve diferença na mediana do tempo de internação entre os grupos (p=0,99). Moreno-García: pacientes do grupo TCZ tiveram significativamente menos internações na UTI do que pacientes do grupo terapia de suporte padrão (10,3% vs. 27,6%, p=0,005).				⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Melhora clínica												

5	Estudos observacionais	Muito grave ^a	Não grave	Não grave	Grave ^b	Nenhum	<p>Capra et al., 2020: considerando somente pacientes com um desfecho concluído (alta hospitalar ou óbito), 92% dos pacientes do grupo TCZ se recuperaram e receberam alta após uma mediana de 12,5 dias (IQR 4 -18), enquanto só 42,1% dos pacientes controle receberam alta após uma mediana de 8 dias (IQR 7 – 15). Já entre os pacientes que permaneceram hospitalizados, 64,8% (37 pacientes) do grupo TCZ apresentou melhora clínica e 27% apresentou piora. No mesmo período, entre os pacientes do grupo controle, 100% (4 pacientes) apresentou piora do quadro clínico e necessitou de ventilação mecânica.</p> <p>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.</p> <p>Campochiaro et al., 2020: até o 28º dia não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao percentual de pacientes que obtiveram melhora clínica (definida como alta hospitalar ou diminuição de pelo menos 2 pontos da linha de base em uma escala ordinal de 6 categorias): 69% (22 pacientes) do grupo TCZ em comparação a 61% (20 pacientes) do grupo terapia de suporte padrão (p=0,61).</p> <p>Petrak et al., 2020: pacientes que receberam dosagem precoce tiveram maiores taxas de alta hospitalar em comparação com os que receberam dosagem tardia (59,5% vs. 18,2%, p<0,001).</p> <p>Somers et al., 2020: pacientes que receberam TCZ tiveram maior probabilidade de receber alta durante o período do estudo (56% vs. 40%, p=0,04).</p>	 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. ^c Há divergência entre resultados, alguns estudos relatam redução de mortalidade, outros que não há diferença.