



CAPÍTULO 5

O TOCILIZUMABE NA TERAPÊUTICA DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4442507105>

Lucas Souto Gonçalves Corrêa

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Ramon Fraga de Souza Lima

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: O tocilizumabe é um medicamento estudado para tratar pacientes com COVID-19 grave, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que pode variar de formas assintomáticas a casos graves que requerem hospitalização. A busca por artigos resultou em 1.983 trabalhos analisados, com 49 artigos selecionados após critérios de inclusão, excluindo estudos duplicados e não relacionados ao tema proposto. A resposta do hospedeiro ao vírus, incluindo marcadores inflamatórios como interleucina-6 (IL-6), está associada à gravidade da doença. O tocilizumabe atua bloqueando o receptor de IL-6, reduzindo a resposta inflamatória e potencialmente melhorando os desfechos clínicos. Estudos mostraram que o tocilizumabe pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica e melhorar a sobrevida, especialmente quando administrado precocemente. Além disso, a combinação de tocilizumabe com outros tratamentos, como bloqueadores de PD-1, também mostrou benefícios. No entanto, os resultados são variados e mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia e segurança. Em resumo, o tocilizumabe é uma opção terapêutica promissora para pacientes com COVID-19 grave, mas sua utilização requer cuidados e mais pesquisas.

PALAVRAS-CHAVE: Tocilizumabe; covid; tratamento.

TOCILIZUMAB IN THE THERAPEUTICS OF COVID-19: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT : Tocilizumab is a medication studied to treat severe COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, ranging from asymptomatic forms to severe cases requiring hospitalization. The search for articles resulted in 1,983 papers analyzed, with 49 articles selected after inclusion criteria, excluding duplicate and unrelated studies. The host's response to the virus, including inflammatory markers like interleukin-6 (IL-6), is associated with disease severity. Tocilizumab blocks the IL-6 receptor, reducing the inflammatory response and potentially improving clinical outcomes. Studies have shown that tocilizumab can reduce the need for mechanical ventilation and improve survival, especially when administered early. Additionally, combining tocilizumab with other treatments, such as PD-1 blockers, has also shown benefits. However, results are varied, and more studies are needed to confirm its efficacy and safety. In summary, tocilizumab is a promising therapeutic option for patients with severe COVID-19, but its use requires caution and further research.

KEYWORDS: Tocilizumabe; covid; treatment.

INTRODUÇÃO

O tocilizumabe é um medicamento que tem sido amplamente estudado e utilizado no tratamento de pacientes com COVID-19 grave. Esta doença, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, pode resultar em uma ampla gama de sintomas, desde formas assintomáticas ou leves até casos graves que requerem hospitalização e suporte respiratório. A resposta do hospedeiro ao vírus desempenha um papel crucial na gravidade da doença, com uma série de marcadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e ferritina, sendo elevados em pacientes com formas mais graves da doença (TALASCHIAN M, et al. 2024).

Em pacientes com COVID-19, a resposta imune pode ser desequilibrada, levando a uma inflamação exacerbada e, em alguns casos, a uma tempestade de citocinas. A IL-6, uma citocina pró-inflamatória, desempenha um papel importante nesse processo e está associada a uma maior gravidade da doença. O tocilizumabe, ao bloquear o receptor de IL-6, pode ajudar a modular essa resposta inflamatória excessiva e reduzir a progressão para formas mais graves da doença (RAHHAL A, et al. 2022).

Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 também pode causar disfunção imunológica, lesão endotelial e distúrbios de coagulação em pacientes graves. Nesse sentido, o tocilizumabe pode ter um efeito benéfico ao interromper a cascata inflamatória e melhorar a função imunológica em pacientes com COVID-19 grave. Essa abordagem terapêutica pode ser especialmente eficaz quando administrada

precocemente, como demonstrado em estudos que mostraram uma redução na necessidade de ventilação mecânica e uma melhoria nos desfechos clínicos em pacientes tratados com tocilizumabe (BROMAN N, et al. 2022).

A administração de glicocorticoides também mostrou-se eficaz na redução da mortalidade relacionada à COVID-19, sugerindo que a modulação da resposta imunológica pode ser fundamental no tratamento da doença. O tocilizumabe, ao atuar diretamente na sinalização de IL-6, oferece uma abordagem mais específica e direcionada para controlar a resposta inflamatória exacerbada observada em pacientes com COVID-19 grave (RUTGERS A, et al. 2022).

O tocilizumabe também foi avaliado em combinação com outros tratamentos, como o pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao PD-1, que pode ajudar a restaurar a função das células T CD8+ exauridas. Esta combinação terapêutica visa não apenas controlar a resposta inflamatória, mas também restaurar a imunocompetência celular em pacientes com COVID-19 grave, melhorando assim os desfechos clínicos (RUTGERS A, et al. 2022).

Em resumo, o tocilizumabe representa uma importante opção terapêutica no tratamento de pacientes com COVID-19 grave, especialmente aqueles com uma resposta inflamatória exacerbada. Sua capacidade de modular a resposta imune, reduzir a inflamação e melhorar os desfechos clínicos em pacientes com formas mais graves da doença o torna uma ferramenta valiosa no combate à pandemia (SUNDÉN-CULLBERG J, et al. 2023).

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores foram “tocilizumabe”, “covid” e “treatment” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024 (4 anos), utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1.983 trabalhos analisados, 1967 foram selecionados da base de dados PubMed, 12 na base de dados LILACS e 4 da base de dados SciELO. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 4 anos (2020-2024), resultou em um total de 1.983 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 57 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 52 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 49 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 25 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

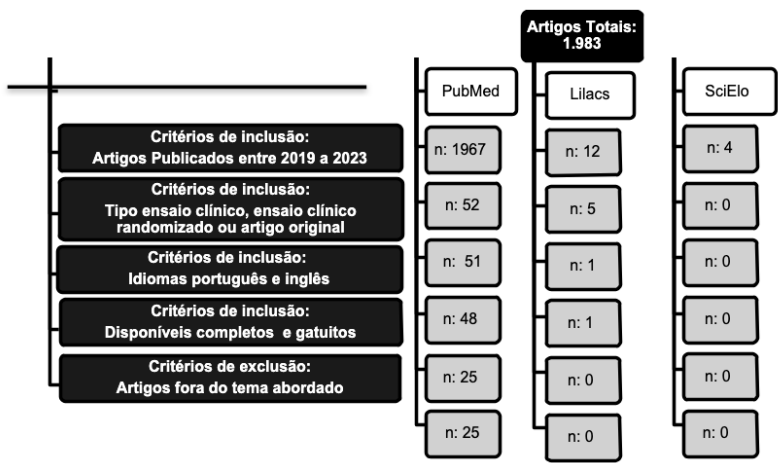


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed, LILACS e SciELO.

Fonte: Autores (2024)

Autor	Ano	Resultado
Talaschian M, et al.	2024	12% menos pacientes no grupo TCZ precisaram de ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou faleceram em comparação com o grupo UC. Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.
Sundén-Cullberg J, et al.	2023	O estudo comparou tocilizumabe, anakinra e cuidados usuais em pacientes com COVID-19. Não houve diferenças significativas no tempo de recuperação ou segurança entre os grupos.

Rahhal A, et al.	2022	O estudo avaliou o tocilizumabe em pacientes com COVID-19. Não houve diferença significativa na taxa de ventilação mecânica invasiva, duração da ventilação, mortalidade ou tempo de internação em comparação com os cuidados usuais.
Sánchez-Conde M, et al.	2022	No grupo P + TCZ + SOC, a mediana de idade foi de 68 anos, com 75% do sexo masculino. O tempo médio de alta foi significativamente menor (10 dias) em comparação com o grupo SOC (47,5 dias), com uma morte relacionada à COVID-19 no grupo P + TCZ + SOC.
Rutgers A, et al.	2022	Os resultados do ensaio Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy sobre a eficácia da dexametasona foram disponibilizados durante o ensaio. Portanto, a maioria dos pacientes (88%) recebeu dexametasona como tratamento concomitante. Todos os outros concomitantes foram permitidos, incluindo remdesivir e hidroxicloroquina.
Broman N, et al.	2022	Os pacientes que receberam TCZ além do SoC apresentaram significativa melhoria no estado clínico no dia 28 em comparação com aqueles que receberam apenas SoC ($p = 0,037$). A maioria dos pacientes que receberam TCZ (93%) e controle (86%) recebeu alta hospitalar até então. Além disso, mais pacientes com TCZ (47%) do que controle (24%) retomaram as atividades diárias normais. A mediana do tempo de internação foi menor no grupo TCZ (9 dias) em comparação com o grupo controle (12 dias, $p = 0,014$).
Sarhan RM, et al.	2022	Os pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram melhorias significativas nos parâmetros inflamatórios e clínicos. A taxa de mortalidade foi menor no grupo tratado em comparação com o grupo controle (11,4% vs. 45,8%, $p < 0,001$). A maioria dos pacientes tratados com tocilizumabe apresentou melhora radiológica e laboratorial.
Morgan CE et al.	2021	Os pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram melhorias nos marcadores inflamatórios, mas não na gravidade da doença ou na mortalidade. A decisão de adiar o uso adicional do tocilizumabe foi baseada em dados observacionais locais.

Abdeen S, et al.	2021	Pacientes com COVID-19 tratados com tocilizumabe (TCZ) apresentaram aumento inicial nos níveis de IL-6, seguido por aumento de α -Def e dímeros D, sugerindo uma ativação de neutrófilos. Surpreendentemente, o TCZ estimulou a liberação de α -Def dos neutrófilos, enquanto a colchicina a inibiu. Esses resultados sugerem que a combinação de TCZ e colchicina pode ser benéfica para atenuar a trombose associada à inflamação.
Tom J, et al.	2019	Foram avaliados biomarcadores em pacientes tratados com tocilizumabe ou placebo. A ferritina mostrou valor preditivo para mortalidade, ventilação mecânica e estado clínico aos 28 dias, com interação significativa em comparação com o placebo.
Rosas IO, et al.	2021	Em um estudo com 649 pacientes, 434 receberam tocilizumabe mais remdesivir e 215 receberam placebo mais remdesivir. A maioria dos pacientes (88,2%) recebeu corticosteroides. Não houve diferença significativa no tempo até a alta hospitalar entre os grupos. Eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos, assim como a mortalidade em 28 dias.
RECOVERY Collaborative Group	2021	Os resultados foram avaliados 28 dias após a randomização para tocilizumabe versus tratamento habitual, com análises adicionais aos 6 meses. O desfecho primário foi mortalidade por todas as causas. Os desfechos secundários incluíram tempo de alta hospitalar e, entre os pacientes não ventilados mecanicamente no início, o recebimento de ventilação mecânica invasiva ou morte. Resultados clínicos subsidiários foram uso de suporte respiratório não invasivo, tempo para cessação bem-sucedida da ventilação mecânica invasiva e uso de diálise renal ou hemofiltração. Resultados de segurança incluíram mortalidade por causa específica e arritmia cardíaca grave, com coleta rápida de informações sobre suspeitas de reações adversas graves.

Mehta M, et al.	2021	Identificamos 33 pacientes que receberam tocilizumabe e combinamos 74 controles com base em dados demográficos e medidas de saúde na admissão. Após ajuste para gravidade da doença e escala ordinal basal, não encontramos evidências de melhora na hipoxemia no 14º dia de internação no grupo tocilizumabe. Também não houve evidência de melhora na sobrevida livre de ventilação mecânica no dia 14 ou no dia 28. Não houve aumento nas taxas de infecção bacteriana secundária no grupo tocilizumabe em comparação aos controles.
Wang D, et al.	2021	Trinta e três pacientes foram randomizados para o grupo tocilizumabe e 32 pacientes para o grupo controle. A taxa de cura no grupo tocilizumabe foi maior do que no grupo controle, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. A melhora na hipóxia para o grupo tocilizumabe foi maior a partir do dia 4 e estatisticamente significativa a partir do dia 12. Em pacientes com doença moderada e lesões pulmonares bilaterais, a hipóxia melhorou mais cedo após o tratamento com tocilizumabe, e menos pacientes necessitaram de um aumento na concentração de oxigênio inalado em comparação com os controles.
Rosas IO, et al.	2021	Dos 452 pacientes randomizados, 438 foram incluídos nas análises. A melhora clínica no dia 28 foi similar entre tocilizumabe (mediana de 1,0) e placebo (mediana de 2,0). Eventos adversos graves ocorreram em 34,9% no grupo tocilizumabe e 38,5% no grupo placebo. A mortalidade no dia 28 foi 19,7% com tocilizumabe e 19,4% com placebo.
Veiga VC, et al.	2021	Um estudo com 129 pacientes mostrou que 28% dos que receberam tocilizumabe e 20% do grupo de tratamento padrão necessitaram de ventilação mecânica ou faleceram aos 15 dias. A mortalidade aos 15 dias foi de 17% com tocilizumabe e 3% com tratamento padrão. Eventos adversos foram relatados em 43% e 34% dos pacientes, respectivamente.

Zhao H, et al.	2021	Em um estudo com 26 pacientes, a taxa de remissão da lesão pulmonar no dia 14 foi significativamente maior no grupo de combinação (favipiravir e tocilizumabe) em comparação com o grupo que recebeu apenas favipiravir. Houve também diferença significativa entre o grupo que recebeu tocilizumabe e o grupo de favipiravir. Não houve diferença significativa entre o grupo de combinação e o grupo de tocilizumabe. A terapia combinada também aliviou significativamente os sintomas clínicos e ajudou a normalizar a rotina sanguínea, sem relatos de eventos adversos graves.
Salama C, et al.	2020	Um total de 389 pacientes foram randomizados, com 249 no grupo tocilizumabe e 128 no grupo placebo. A taxa cumulativa de pacientes que receberam ventilação mecânica ou que morreram até o dia 28 foi de 12,0% no grupo tocilizumabe e 19,3% no grupo placebo (taxa de risco 0,56, $P = 0,04$). A falha clínica favoreceu o tocilizumabe em relação ao placebo (taxa de risco 0,55). A mortalidade por qualquer causa no dia 28 foi de 10,4% no grupo tocilizumabe e 8,6% no grupo placebo. Eventos adversos graves ocorreram em 15,2% dos pacientes no grupo tocilizumabe e em 19,7% no grupo placebo.
Strohbehn GW, et al.	2020	O desfecho clínico primário foi a resolução da febre nas primeiras 24 horas após a administração do tocilizumabe, definida como uma temperatura máxima inferior a 38,0°C. Este desfecho foi escolhido por sua rápida avaliação e como um indicador de alta hospitalar em pacientes de alto risco com COVID-19 que não precisavam de oxigênio suplementar. Além disso, a necessidade de oxigênio suplementar foi monitorada para auxiliar nas decisões de alta. Originalmente, os resultados bioquímicos primários eram a taxa e o tempo para normalização da proteína C-reativa (PCR), mas durante o estudo, percebeu-se que isso poderia ocorrer depois da melhora clínica do paciente, tornando-se uma medida impraticável. Portanto, a resposta bioquímica foi relatada como a redução da PCR em 25% ou mais em relação ao valor basal.

Perrone F, et al.	2020	Na população de fase 2 com intenção de tratar primária (ITT), 180 de 301 indivíduos (59,8%) receberam tocilizumabe, com um total de 67 mortes observadas. As taxas de letalidade foram de 18,4% aos 14 e 30 dias, respectivamente. Essas taxas de letalidade foram mais baixas no conjunto de dados de validação, que incluiu 920 pacientes. Não foram relatados sinais de toxicidade específica do medicamento. Na análise exploratória de regressão logística multivariada, foi observado que a idade avançada e a menor relação PaO ₂ /FiO ₂ tiveram um impacto negativo na sobrevida, enquanto o uso concomitante de esteroides foi associado a uma maior sobrevida. Foi identificada uma interação estatisticamente significativa entre o tocilizumabe e o suporte respiratório, sugerindo que o tocilizumabe pode ser mais eficaz em pacientes que não necessitam de suporte respiratório mecânico no início do estudo.
Stone JH, et al.	2020	Inscrevemos um total de 243 pacientes, dos quais 141 (58%) eram homens e 102 (42%) eram mulheres. A idade média foi de 59,8 anos, e 45% dos pacientes eram hispânicos ou latinos. A taxa de risco para intubação ou morte no grupo tocilizumabe em comparação com o grupo placebo foi de 0,83, e a taxa de risco para agravamento da doença foi de 1,11. Aos 14 dias, 18,0% dos pacientes do grupo tocilizumabe e 14,9% dos pacientes do grupo placebo tiveram piora da doença. O tempo médio para descontinuação do oxigênio suplementar foi de 5,0 dias no grupo tocilizumabe e 4,9 dias no grupo placebo. Aos 14 dias, 24,6% dos pacientes do grupo tocilizumabe e 21,2% dos pacientes do grupo placebo ainda estavam recebendo oxigênio suplementar. Além disso, os pacientes que receberam tocilizumabe tiveram menos infecções graves do que os pacientes que receberam placebo.
Hermine O, et al.	2020	O tocilizumab pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica e não invasiva ou a morte até ao dia 14, mas não a mortalidade até ao dia 28; mais estudos são necessários para confirmar esses resultados preliminares.

Salvarani C, et al.	2020	Dentro de 14 dias desde a randomização, 17 pacientes de 60 (28,3%) no braço de tocilizumabe e 17 de 63 (27,0%) no grupo de tratamento padrão apresentaram piora clínica (taxa de risco, 1,05; IC 95%, 0,59-1,86). Dois pacientes no grupo experimental e um no grupo controle faleceram antes de 30 dias da randomização, e seis e cinco pacientes foram intubados nos dois grupos, respectivamente. O julgamento foi interrompido precocemente após uma análise provisória de futilidade.
Malekzadeh R, et al.	2020	Acompanhamos os pacientes até a alta hospitalar ou óbito. Nosso desfecho primário foi a taxa de mortalidade por todas as causas durante a internação hospitalar. Como desfechos secundários, avaliamos alterações na SpO ₂ , temperatura corporal, frequência respiratória e valores laboratoriais, incluindo níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e contagem de leucócitos, desde o início até o último dia de internação hospitalar. Além disso, avaliamos a mudança na classe de suporte de oxigênio necessária aos pacientes com base em uma escala ordinal de seis pontos. A escala consiste nos seguintes passos: 1, sem oxigênio suplementar; 2, inalação de oxigênio por cateter nasal; 3, máscara de inalação de oxigênio; 4, ventilação não invasiva com pressão positiva; 5, ventilação mecânica invasiva; e 6, morte. Os eventos adversos foram monitorados e relatados ao longo do estudo.
Dastan F, et al.	2020	Dos 42 pacientes incluídos, 20 (48%) pacientes apresentavam estágio grave de infecção e 22 (52%) estavam em estágio crítico. A idade mediana dos pacientes foi de 56 anos e o nível médio de IL-6 foi de 28,55 pg/mL. Após a administração de tocilizumabe, apenas 6 pacientes (14%) necessitaram de ventilação invasiva. Além disso, 35 pacientes (83,33%) apresentaram melhora clínica. No dia 28, um total de 7 pacientes morreram (6 pacientes na fase crítica e 1 paciente na fase grave). Efeitos adversos neurológicos foram observados em 3 pacientes.

TABELA 1: Principais conclusões obtidas com os artigos relacionados a abordagem com o tocilizumabe na terapêutica da covid-19.

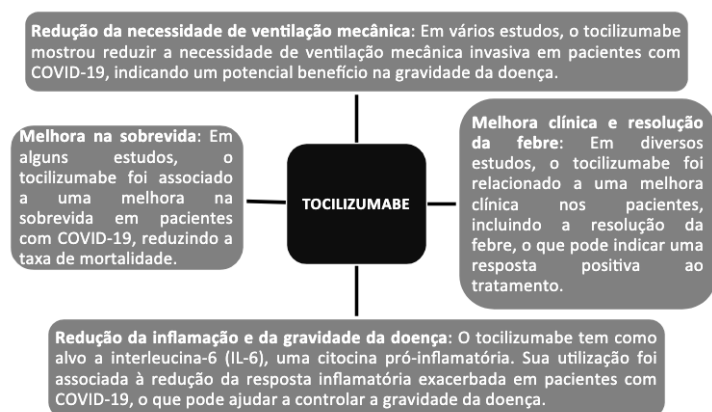


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O estudo avaliou o uso do tocilizumabe (TCZ) em pacientes com COVID-19 e pneumonia moderada a grave. Embora não tenha impacto significativo nas pontuações WHO-CPS no dia 4, o TCZ reduziu a necessidade de ventilação não invasiva, oxigenação por membrana extracorpórea, ventilação mecânica ou resultou em óbito até o dia 14. Apesar de não ter afetado a mortalidade no dia 28, o TCZ pode reduzir a necessidade de cuidados intensivos e limitar a carga sobre as UTIs. Estudos anteriores também sugerem sua eficácia, mas são necessárias mais pesquisas para confirmar esses resultados (Talaschian M, et al. 2024).

A avaliação da combinação de bloqueadores de PD-1 e IL-6 (P e TCZ) ao tratamento padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 e pneumonia grave. A adição dessa combinação ao tratamento padrão reduziu o tempo médio de internação e melhorou os resultados em relação à alta hospitalar e sequelas. A combinação também pareceu reduzir a mortalidade, mas o tamanho da amostra foi limitado. Esses resultados sugerem um potencial benefício da combinação de P e TCZ no tratamento de pacientes com COVID-19 grave (Rahhal A, et al. 2022).

O tocilizumabe (TCZ) melhorou a recuperação clínica e reduziu a hospitalização em pacientes com COVID-19 grave. Resultados anteriores também indicaram benefícios do TCZ, como melhor sobrevida e redução na necessidade de ventilação mecânica. A administração do TCZ foi associada a uma diminuição rápida e consistente nos níveis de proteína C reativa. A seleção de pacientes com base em biomarcadores

de inflamação pode ajudar a identificar aqueles que mais se beneficiariam do tratamento com TCZ (Rutgers A, et al. 2022).

Uma abordagem descreveu a experiência inicial com o tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave, realizando uma análise rápida e descritiva. Os resultados sugeriram que o tocilizumabe não melhorou significativamente a gravidade da doença ou a mortalidade. Esses achados levaram à remoção do tocilizumabe dos algoritmos de tratamento locais. A análise foi realizada em resposta à escassez de dados e aos resultados preliminares de ensaios clínicos randomizados (Sarhan RM, et al. 2021).

Os estudos com tocilizumabe na COVID-19 mostraram resultados variados. O COVACTA não demonstrou benefício na mortalidade, mas sugeriu benefícios clínicos, como redução do tempo de internação e melhoria clínica. Outros estudos também apresentaram resultados mistos, com alguns mostrando redução na progressão para ventilação mecânica ou morte, enquanto outros não encontraram benefício na mortalidade. Uma análise exploratória do COVACTA identificou biomarcadores prognósticos, como IL-6, PCR, ferritina, LDH, linfócitos, neutrófilos, monócitos, dímero-d e plaquetas, associados a resultados desfavoráveis da doença. A ferritina foi o único biomarcador que previu os efeitos do tocilizumabe em vários desfechos clínicos, sugerindo seu potencial como biomarcador preditivo para identificar pacientes que podem responder ao tratamento. Mais estudos são necessários para validar essas descobertas e entender melhor o papel do tocilizumabe no tratamento da COVID-19 (Abdeen S, et al. 2022).

Vale ressaltar que, encontrou-se evidências de melhora na hipoxemia ou na sobrevida livre de ventilação mecânica após a administração de 400 mg de tocilizumabe na ausência de corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19. Embora estudos anteriores tenham sugerido benefícios, este estudo excluiu pacientes que receberam corticosteroides, permitindo avaliar o efeito isolado do tocilizumabe. No entanto, o estudo foi limitado pelo pequeno tamanho da amostra, pela exclusão de pacientes com doença mais grave no grupo de controle e por outras limitações metodológicas. Esses resultados sugerem que o tocilizumabe como monoterapia, em dose única de 400 mg, pode não ser eficaz na COVID-19 sem o uso concomitante de corticosteroides (RECOVERY Collaborative Group, 2021).

Neste sentido, o estudo envolvendo pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19, o tocilizumabe não demonstrou diferença significativa no estado clínico em relação ao grupo placebo no dia 28. Não houve benefício de mortalidade associado ao tocilizumabe, e os dados sugeriram possíveis benefícios no tempo até a alta hospitalar e na duração da internação na UTI, necessitando de estudos adicionais. Os eventos adversos foram equilibrados entre os grupos,

e a incidência de infecções graves foi menor no grupo do tocilizumabe. O estudo destacou a heterogeneidade dos pacientes com COVID-19 e a importância de considerar a fase da doença ao avaliar a eficácia dos tratamentos (Wang D, 2021).

O tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítica não demonstrou benefício significativo. Apesar da atividade antiinflamatória do tocilizumabe, a mortalidade aos 15 dias foi maior no grupo tocilizumabe, levando ao encerramento antecipado do ensaio. Os resultados foram inesperados, visto que se esperava que o bloqueio da interleucina 6 diminuísse a resposta inflamatória. A falta de benefício do tocilizumabe em pacientes com dano pulmonar e inflamação sugere que uma abordagem anti-inflamatória única pode ser limitada na COVID-19. Estudos anteriores também não encontraram benefício consistente do tocilizumabe, apesar de algumas evidências de estudos observacionais. O momento do tratamento com tocilizumabe durante a doença parece não modificar seu efeito nos resultados clínicos (Rosas IO, et al. 2021).

O estudo mostrou que a combinação de favipiravir e tocilizumabe pode melhorar a inflamação pulmonar e reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19. Apesar do aumento temporário dos níveis de IL-6 após o tratamento com tocilizumabe, a terapia combinada foi eficaz. A “teoria da banheira” sugere que o tocilizumabe bloqueia a ligação da IL-6 ao seu receptor, resultando em um aumento temporário nos níveis de IL-6 no sangue, mas alivia a resposta inflamatória do corpo, levando eventualmente à diminuição dos níveis de IL-6 e à melhoria dos sintomas. Estudos anteriores sobre tocilizumabe em outras doenças também apoiaram essa teoria. No entanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados, especialmente em estudos de grande escala (Zhao H, et al. 2020).

Ao examinar o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 que não necessitavam de ventilação mecânica, mostrou-se que mais de 25% dos pacientes tinham mais de 65 anos, mais de 75% tinham pelo menos uma condição coexistente e mais de 80% eram de grupos raciais ou étnicos minoritários. O estudo mostrou que o tocilizumabe, em combinação com o tratamento padrão, reduziu significativamente a probabilidade de progressão para ventilação mecânica ou morte até o dia 28 em comparação com o placebo mais tratamento padrão. Embora a mortalidade por qualquer causa não tenha sido afetada, o tempo médio até a alta hospitalar foi mais curto no grupo tocilizumabe. O estudo destacou a importância de incluir populações de minorias raciais e étnicas em ensaios clínicos, dado o impacto desproporcional da COVID-19 nesses grupos (Salama C, et al. 2020).

O estudo TOCIVID-19, de fase 2 de braço único, sugere que o tocilizumabe pode reduzir a letalidade em pacientes com COVID-19, especialmente após 30 dias de tratamento. A análise exploratória mostrou que o efeito do tocilizumabe

pode ser maior em pacientes que não necessitam de ventilação mecânica e pode ser independente dos corticosteroides. Apesar das limitações do estudo, como o desenho de braço único e dados faltantes, os resultados apoiam o uso do tocilizumabe enquanto aguardam-se os resultados dos ensaios clínicos de fase 3. Este é o maior estudo prospectivo concluído sobre o tocilizumabe, usando a mortalidade como desfecho primário, e contribui significativamente para o entendimento do papel desse medicamento no tratamento da COVID-19 (Perrone F, et al. 2021).

O tocilizumabe tem sido estudado como um potencial agente imunomodulador para pacientes com COVID-19 grave e crítico, devido à sua capacidade de modular a resposta imune exagerada associada à doença. Estudos relataram melhorias significativas em parâmetros clínicos após sua administração, incluindo redução na necessidade de ventilação mecânica e melhorias na sobrevida. No entanto, a eficácia do tocilizumabe em pacientes graves e críticos ainda não foi estabelecida definitivamente, e mais ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar seus benefícios. O tocilizumabe subcutâneo pode ser considerado como uma opção terapêutica, especialmente se administrado precocemente durante a progressão da insuficiência respiratória (Malekzadeh R, et al. 2020).

A terapia em questão, Tocilizumabe, tem sido estudado como uma possível terapia para pacientes com COVID-19 grave ou crítica, devido à sua capacidade de modular a resposta inflamatória. Estudos relataram taxas de mortalidade reduzidas e melhorias na necessidade de ventilação mecânica após sua administração. Comparado com outros tratamentos, como remdesivir e lopinavir/ritonavir, o tocilizumabe mostrou resultados semelhantes ou melhores. Efeitos adversos foram observados, mas em geral, o tocilizumabe foi considerado seguro. No entanto, a interpretação desses resultados é limitada pela falta de um grupo controle e pelo pequeno tamanho da amostra. Estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 (Dastan F, et al. 2020).

CONCLUSÃO

A pandemia de COVID-19 desencadeou uma busca frenética por tratamentos eficazes para combater a doença. Nesse contexto, o tocilizumabe emergiu como uma opção terapêutica promissora para pacientes com formas graves ou críticas da doença. Este medicamento, um anticorpo monoclonal que bloqueia os receptores de interleucina-6 (IL-6), foi inicialmente desenvolvido para tratar a artrite reumatoide, mas sua capacidade de modular a resposta inflamatória o tornou objeto de estudo para o tratamento da COVID-19. A resposta imune exacerbada observada em alguns pacientes com COVID-19 pode levar a uma tempestade de citocinas, caracterizada por uma liberação descontrolada de mediadores inflamatórios, incluindo a IL-6.

Essa inflamação excessiva pode contribuir para a gravidade da doença e para a progressão para formas mais graves, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a falência de múltiplos órgãos. O tocilizumabe atua bloqueando os receptores de IL-6, interferindo nessa cascata inflamatória e potencialmente reduzindo a progressão da doença. Estudos clínicos e observacionais têm avaliado o uso do tocilizumabe em pacientes com COVID-19, especialmente aqueles com formas mais graves da doença. Os resultados desses estudos têm sido variados, com alguns sugerindo benefícios significativos, como a redução na necessidade de ventilação mecânica e a melhoria na sobrevida, enquanto outros não encontraram diferenças significativas na mortalidade. Alguns estudos também destacaram a importância de considerar o momento adequado para iniciar o tratamento com tocilizumabe, sugerindo que sua eficácia pode ser maior quando administrado precocemente durante a progressão da doença. Além disso, o tocilizumabe também foi avaliado em combinação com outros tratamentos, como os bloqueadores de PD-1, com resultados promissores. Essas combinações terapêuticas visam não apenas controlar a resposta inflamatória, mas também restaurar a imunocompetência celular em pacientes com COVID-19 grave, melhorando assim os desfechos clínicos. No entanto, a interpretação dos resultados sobre o tocilizumabe na COVID-19 é limitada por alguns fatores, como a falta de um grupo controle em alguns estudos, o tamanho da amostra em outros e a heterogeneidade dos pacientes incluídos. Além disso, a variabilidade nos resultados também pode ser influenciada por diferenças nos protocolos de tratamento, nas doses administradas e no momento de início da terapia. Em conclusão, o tocilizumabe representa uma importante opção terapêutica no tratamento de pacientes com COVID-19 grave ou crítica, especialmente aqueles com uma resposta inflamatória exacerbada. Sua capacidade de modular a resposta imune, reduzir a inflamação e melhorar os desfechos clínicos em pacientes com formas mais graves da doença o torna uma ferramenta valiosa no combate à pandemia. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia e segurança, especialmente em relação à seleção adequada de pacientes, dosagens ideais e momento oportuno de administração.

REFERÊNCIAS

Talaschian M, et al. **Tocilizumab Failed to Reduce Mortality in Severe COVID-19 Patients: Results from a Randomized Controlled Clinical Trial.** Iran J Allergy Asthma Immunol. 2024 Feb 11;23(1):82-96.

Sundén-Cullberg J, et al. **Anakinra or tocilizumab in patients admitted to hospital with severe covid-19 at high risk of deterioration (IMMCoVA): A randomized, controlled, open-label trial.** PLoS One. 2023 Dec 29;18(12):e0295838

Rahhal A, et al. **Adding colchicine to tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: An open-label randomized controlled trial.** *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 30;101(39):e30618.

Sánchez-Conde M, et al. **Pembrolizumab in combination with tocilizumab in high-risk hospitalized patients with COVID-19 (COPERNICO): A randomized proof-of-concept phase II study.** *Int J Infect Dis*. 2022 Oct;123:97-103.

Rutgers A, et al. **Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients.** *PLoS One*. 2022 Aug 12;17(8):e0271807.

Broman N, et al. **Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study.** *Clin Microbiol Infect*. 2022 Jun;28(6):844-851.

Sarhan RM, et al. **Efficacy of the early treatment with tocilizumab-hydroxychloroquine and tocilizumab-remdesivir in severe COVID-19 Patients.** *J Infect Public Health*. 2022 Jan;15(1):116-122.

Morgan CE, et al. **Rapid analysis of local data to inform off-label tocilizumab use early in the COVID-19 pandemic.** *Healthc (Amst)*. 2021 Dec;9(4):100581.

Abdeen S, et al. **Divergent impacts of tocilizumab and colchicine in COVID-19-associated coagulopathy: the role of alpha-defensins.** *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(4):923-927.

Tom J, et al. **Prognostic and Predictive Biomarkers in Patients With Coronavirus Disease 2019 Treated With Tocilizumab in a Randomized Controlled Trial.** *Crit Care Med*. 2022 Mar 1;50(3):398-409.

Rosas IO, et al. **Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial.** *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1258-1270.

RECOVERY Collaborative Group. **Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.** *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645.

Mehta M, et al. **What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak.** *PLoS One*. 2021 Apr 8;16(4):e0249349.

Wang D, et al. **Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial.** *Front Med*. 2021 Jun;15(3):486-494.

Rosas IO, et al. **Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia.** N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1503-1516.

Veiga VC, et al. **Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial.** BMJ. 2021 Jan 20;372:n84.

Zhao H, et al. **Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size.** Biomed Pharmacother. 2021 Jan;133:110825.

Salama C, et al. **Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia.** N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30.

Strohbehn GW, et al. **COVIDOSE: A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Tocilizumab in the Treatment of Noncritical COVID-19 Pneumonia.** Clin Pharmacol Ther. 2021 Mar;109(3):688-696.

Perrone F, et al. **Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial.** J Transl Med. 2020 Oct 21;18(1):405. doi: 10.1186/s12967-020-02573-9. Erratum in: J Transl Med. 2021 Oct 21;19(1):442. PMID: 33087150; PMCID: PMC7576974.

Stone JH, et al. **Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Dec 10;383(24):2333-2344.

Hermine O, et al. **Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):32-40.

Salvarani C, et al. **Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2021 Jan 1;181(1):24-31.

Malekzadeh R, et al. **Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial.** Int Immunopharmacol. 2020 Dec;89(Pt B):107102.

Dastan F, et al. **Promising effects of tocilizumab in COVID-19: A non-controlled, prospective clinical trial.** Int Immunopharmacol. 2020 Nov;88:106869.