

USO DE TOCILIZUMABE NO TRATAMENTO DE COVID-19: UMA REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS

Gabriel de Souza Chagas¹, Leticia Faria de Souza², Thilden Richardson Vieira Pereira³, Leonardo Gomes Mauro⁴

¹ Universidade Federal de Santa Maria, gabrielchagas@outlook.com

² Universidade Federal de Santa Maria, (lefsouza5@gmail.com)

³ Universidade Federal de Santa Maria, (thilden00@gmail.com)

⁴ Licenciatura e Bacharelado em Ciências biológicas, Universidade de Franca,
(Leonardo.gmauro@gmail.com)

Resumo

Objetivo: Considerando a pandemia causada pela infecção do vírus Sars-Cov-2 (Covid-19), seu grande impacto nos sistemas de saúde mundiais, as poucas opções terapêuticas eficazes para tratamento dos casos mais graves desta doença infecciosa e a base fisiopatológica envolvida no agravamento desta, este estudo busca avaliar as atuais evidências sobre o uso de um inibidor de interleucina-6, Tocilizumab, como opção para tratamento da Covid-19. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão, onde foram pesquisados artigos de ensaios clínicos randomizados, indexados na plataforma PubMed, por meio dos termos “Coronavirus” e “Tocilizumab”. Obtiveram-se 14 artigos, dois quais 8 foram selecionados para compor a análise do estudo. Além disso, foi realizada consulta no portal “ClinicalTrials.gov” sobre trials em andamento que avaliam a Tocilizumab no tratamento de Covid-19. **Resultados:** Todos estudos foram realizados em ambiente hospitalar, com pacientes internados por covid-19, no entanto, os critérios de inclusão e exclusão foram diferentes entre eles. Apenas um estudo (REMAP-CAP Trial), com maior número de participantes demonstrou com significância estatística o benefício do uso de tocilizumabe no tratamento da forma grave de covid-19. Em relação ao placebo, foram representados mais dias livres de suporte cardiovascular e maior sobrevida hospitalar, bem melhora em desfechos secundários. Outro estudo (EMPACTA Trial), menor, demonstrou benefício ao uso de tocilizumabe quando dois desfechos foram combinados, sendo estes, evolução para ventilação mecânica ou morte. Demais estudos avaliados possuíram menor número de pacientes avaliados e não puderam demonstrar, com significância estatística, benefício ao uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados por covid-19, muitos destes obtiveram dados com amplos intervalos de confiança. O portal “ClinicalTrials.gov” indica a existência de 20 ensaios clínicos em andamento. **Conclusão:** O benefício do uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados por Covid-19 é possível, porém incerto. Mais estudos, se fazem necessários para uma melhor delimitação acerca dos reais benefícios deste uso.

Palavras-chave: Tocilizumabe; Coronavírus; COVID-19; Tratamento.

Área Temática: Inovações e Tecnologias no Enfrentamento à COVID-19.

Modalidade: Resumo expandido

1 INTRODUÇÃO

A Doença por Coronavírus 2019 (Covid-19) surgiu na China em dezembro de 2019, desde então disseminou-se rapidamente pelo mundo, culminando em uma emergência de saúde pública. A pneumonia associada à Covid-19 pode causar síndrome do estresse respiratório agudo (SDRA), sendo a falência respiratória a principal causa de óbito dentre os pacientes com Covid-19 (SALAMA *et al.*, 2020).

A infecção pelo Sars-Cov-2 acometeu até o momento 16,9 milhões de brasileiros, com picos de mais de 4.000 óbitos diários registrados em abril de 2021. Até 6 de junho de 2021 o Brasil registrava 472 mil mortes causadas diretamente pela doença (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE, 2021).

Existem poucos fármacos indicados para tratamento dos casos graves da doença, muitas drogas avaliadas e usadas até o momento foram consideradas ineficazes. Sendo exceção os corticosteroides e o remdesivir, terapias aprovadas para uso, que demonstram redução de mortalidade (SALAMA *et al.*, 2020).

A base fisiopatológica da piora apresentada pelos pacientes com evolução desfavorável da doença é definida pelas respostas inflamatória e imunológica excessivas, estas representadas pelo aumento de marcadores inflamatórios como a Il-6 (Interleucina 6), ferritina e proteína C reativa. Altos níveis de Il-6 foram relacionados com carga viral e níveis de replicação viral elevados, assim, diversos ensaios clínicos buscam avaliar os efeitos do uso de bloqueadores do receptor de Il-6 no tratamento da Covid-19 (STONE *et al.*, 2020).

O Tocilizumabe é um bloqueador do receptor de Il-6, aprovado e disponível no Brasil, para uso em doenças reumatológicas como artrite reumatóide, arterite de células gigantes, artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite idiopática juvenil sistêmica.

Considerando a gravidade e impacto da pandemia de Covid-19 no Brasil e no mundo, o objetivo do presente trabalho é avaliar as evidências disponíveis no momento sobre o uso de Tocilizumabe no tratamento de pacientes com Covid-19, bem como os desfechos associados a esse uso.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão, onde foram pesquisados artigos realizados a partir de ensaios clínicos randomizados realizados entre 2020 e 2021. Para tal, usou-se a plataforma PubMed com os mesh terms “Coronavirus” e “Tocilizumab” junto ao filtro de “Randomized Controlled Trial”. Obtendo-se, então, 14 artigos publicados, dos quais 6 foram excluídos por envolver terapias com mais drogas ou não cumprirem os requisitos para serem considerados

um ensaio clínico randomizado.

No portal “ClinicalTrials.gov” foi realizada a consulta da quantidade de ensaios clínicos, sobre o uso de tocilizumabe no tratamento de covid, listados como “em andamento” no momento.

Além disso, o portal “Coronavirus Resource Center”, da Universidade Johns Hopkins, foi utilizado para coleta de dados epidemiológicos acerca de casos e óbitos por covid-19 no Brasil até a presente data.

A análise dos 8 artigos buscou avaliar o impacto do uso de Tocilizumabe nos desfechos associados à infecção por Covid-19, considerando a gravidade dos quadros, tempo de evolução da doença e local de uso (ambulatorial ou hospitalar).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os estudos se realizaram no ambiente hospitalar com pacientes internados por formas, ao menos moderadas da infecção, no entanto, os critérios de inclusão foram bastante divergentes, no que tange a gravidade da doença, tempo de admissão e unidade de internação.

Apenas um estudo (REMAP-CAP Trial), que contou com 803 pacientes, demonstrou com significância estatística o benefício dos bloqueadores de Il-6 na mortalidade por Covid-19. Foram incluídos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva, por Covid-19 Grave, que iniciaram terapia de suporte cardiovascular ou respiratório nas últimas 24 horas. Neste estudo, Tocilizumabe apresentou mais dias livres de suporte orgânico cardiovascular em 21 dias, OR 1.65 (1.25 – 2.14 | IC 95%) com probabilidade de superioridade ao tratamento do grupo controle (placebo) maior que 99.9%, além disso, a sobrevida hospitalar também foi superior no grupo tratado com tocilizumabe, OR 1.64 (1.14 – 2,35 | IC 95%) com probabilidade de superioridade em relação ao controle de 99.6%. Ambos resultados se mantiveram após análise secundária. Também foi demonstrado benefício estatisticamente significativo em todos os desfechos secundários analisados, sendo eles: Probabilidade de sobrevida após 90 dias, probabilidade de alta da Unidade de Terapia Intensiva e probabilidade de alta hospitalar (GORDON *et al.*, 2021).

Outro estudo (EMPACTA Trial) avaliou 223 pacientes internados por pneumonia atribuída à Covid-19, excluindo aqueles em ventilação mecânica, foi capaz de demonstrar redução na ocorrência do desfecho primário combinado que envolvia evolução para ventilação mecânica ou morte, OR 0.56 (0.33 – 0.97 | IC 95%). Demais desfechos avaliados por este estudo não apresentaram significância estatística (SALAMA *et al.*, 2020).

Os demais estudos avaliados possuíam, em geral, um menor número de pacientes, desta

forma não foram capazes de demonstrar benefício estatisticamente significativo, atingindo amplos intervalos de confiança nos desfechos avaliados. *STONE et al.* (2021), em um estudo com 243 pacientes em quadro moderado, que avaliava como desfecho primário combinado, intubação ou morte, obteve uma razão de riscos entre o grupo tratado com tocilizumabe contra o grupo placebo de 0.83 (0.38 – 1.81 | IC 95%). Todos os estudos avaliados reforçaram a necessidade da realização de novos estudos.

O portal “ClinicalTrials” indica a existência de 20 ensaios clínicos ainda não concluídos envolvendo a doença pelo Coronavírus 19 e o uso de tocilizumabe.

4 CONCLUSÃO

A Partir da observação dos estudos, pode-se concluir que o benefício do uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados por agravamento do quadro de Covid-19 é possível, porém incerto. A droga parece demonstrar, com maior força, benefício em situações específicas, como a de pacientes admitidos em terapia intensiva. Mais estudos, com maior número de participantes, se fazem necessários para uma melhor delimitação acerca dos reais benefícios em seus respectivos grupos de gravidade.

REFERÊNCIAS

GORDON, A. C. *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 16, p. 1491-1502, 22 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953461/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

HERMINE, O. *et al.* Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 181, n. 1, p. 32, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>. Acesso em: 02 jun. 2021.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE. World Countries: Brazil. **Coronavirus Resource Center**, 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/region/brazil>. Acesso em: 06 jun. 2021.

ROSAS, I. O. *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 16, p. 1503-1516, 22 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953459/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SALAMA, C. *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 1, p. 20-30, 7 jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781101/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SALVARANI, C. *et al.* Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 181, n. 1, p. 24, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772186>. Acesso em: 02 jun. 2021.

SOIN, A. S. *et al.* Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 511-521, mai. 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00081-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00081-3/fulltext). Acesso em: 02 jun. 2021.

STONE, J. H. *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 24, p. 2333-2344, 10 dez. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646626/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

VEIGA, V. C. *et al.* Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. **BMJ**, [S.L.], v. 84, n. 372, p. 1, 20 jan. 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n84.long>. Acesso em: 02 jun. 2021.