

Original

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes em uso de tocilizumabe no tratamento da covid-19 na unidade de terapia intensiva de um hospital privado do Recife

Clinical-epidemiological profile of patients using tocilizumab in the treatment of covid-19 in the intensive care unit of a private hospital in Recife

Robson Roberto Martins da Silva¹, Martha Maria Romeiro Figueirôa Ferreira Fonseca²,
Ana Máira Quental da Nóbrega², Bruno Felipe Novaes de Souza²

¹Faculdade de Medicina de Olinda, Olinda, Pernambuco, Brasil

²Unimed Recife, Recife, Pernambuco, Brasil

Resumo

Objetivo: Descrever perfil clínico-epidemiológico de pacientes que fizeram uso de tocilizumabe durante o tratamento da Covid-19 em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital privado do Recife, Pernambuco. **Método:** Trata-se de estudo observacional, transversal, com pacientes críticos em decorrência de infecção grave por Covid-19, internados em Unidades de Terapia Intensiva no período de novembro de 2020 a junho de 2021. Os dados foram coletados por meio de consulta ao prontuário eletrônico do paciente e submetidos à análise estatística descritiva univariada. **Resultados:** A amostra foi composta por 635 pacientes. Destes, 97 (15,3%) receberam tocilizumabe, cuja média de idade foi aproximadamente 53 anos. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial, diabetes e obesidade. A mortalidade foi de 18% e os pacientes do grupo controle necessitaram de terapia de substituição renal em maior proporção do que aqueles que não fizeram a medicação. **Conclusão:** A mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e necessidade de terapia dialítica foram vistas em menor proporção naqueles que receberam a medicação. Além disso, o tempo de internação hospitalar foi ligeiramente maior nos pacientes em uso do tocilizumabe.

Palavras-chave

COVID-19. Epidemiologia Descritiva. Anticorpos Monoclonais. Unidades de Terapia Intensiva.

Abstract

Objective: To describe the clinical-epidemiological profile of patients who used tocilizumab during the treatment of Covid-19 in Intensive Care Units of a private hospital in Recife, Pernambuco. **Method:** This is an observational, cross-sectional study with critically ill patients due to severe infection by Covid-19, hospitalized in Intensive Care Units from November 2020 to June 2021. Data were collected through consultation with the electronic medical record of the patient and submitted to univariate descriptive statistical analysis. **Results:** The sample consisted of 635 patients. Of these, 97 (15.3%) received tocilizumab, whose mean age was approximately 53 years. The most frequent comorbidities were arterial hypertension, diabetes and obesity. Mortality was 18% and patients in the control group required renal replacement therapy in a greater proportion than those who did not take the medication. **Conclusion:** Mortality, need for mechanical ventilation and need for dialysis therapy were seen in a lower proportion in those who received the medication. In addition, the length of hospital stay was slightly longer in patients using tocilizumab.

Keywords

COVID-19. Epidemiology, Descriptive. Antibodies, Monoclonal. Intensive Care Units.



Robson Roberto Martins da Silva
robsonroberto77@gmail.com

Editado por:
Fernando Cruz

Submetido: 18 de junho de 2022
Aceito: 5 de outubro de 2022
Publicado: 5 de janeiro de 2023

Introdução

As infecções respiratórias graves causadas pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) começaram a surgir em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e rapidamente se tornaram um grave problema de saúde em todo o mundo. A insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica e suas complicações estão entre as principais causas de morte em pacientes com Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus. A idade mais avançada, sexo masculino e comorbidades são fatores de risco para a morte(1-3).

A Covid-19 pode estar associada a uma resposta imune desregulada e hiperinflamação, que pode levar ou exacerbar síndrome de angústia respiratória aguda e falha de diversos órgãos(4-6). Evidências sugerem que a base patofisiológica do agravamento dos casos de Covid-19 é uma resposta inflamatória grave semelhante à síndrome de liberação de citocinas(7-8).

Nesta fase, os pacientes têm marcadores inflamatórios anormais, incluindo níveis elevados de interleucina-6, ferritina e proteína C-reativa. Maiores concentrações de interleucina-6 no soro estão associadas a níveis mais elevados de viremia, derramamento de RNA viral prolongado, progressão para ventilação mecânica e a morte. Achados supõem que o bloqueio do receptor interleucina-6 poderia interromper esta cascata inflamatória em um estágio crucial(9-12).

O Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal receptor anti-interleucina-6, é uma medicação usada no tratamento de múltiplas doenças inflamatórias. Após alguns estudos observacionais realizados em alguns países, o medicamento parecia melhorar desfechos negativos em pacientes com pneumonia associada à Covid-19(13-15). No entanto, ensaios randomizados de tocilizumabe têm mostrado resultados mistos em pacientes com diferentes graus de gravidade da doença Covid-19, bem como em populações com diferentes graus de acesso a centros especializados de tratamento(16-19).

Muitos estudos precisam ser instaurados para compreender melhor o perfil populacional atingido pela Covid-19, assim como o mecanismo do estado hiperinflamatório e pró-coagulante afim de se descortinarem formas cada vez mais efetivas de tratar e interromper a evolução da doença, sem consequências deletérias, particularmente nos pacientes com predisposição de maior gravidade. Para tanto, o presente estudo objetivou descrever perfil clínico-epidemiológico de pacientes que fizeram uso de tocilizumabe durante o tratamento da Covid-19 em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital privado do Recife, Pernambuco.

Método

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, de corte transversal com pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva com infecção grave por Covid-19. O estudo foi realizado em um hospital terciário privado, localizado na cidade do Recife, Pernambuco, Brasil. O hospital é uma unidade de alta complexidade com perfil predominantemente cirúrgico com 54 leitos de apartamentos, 108 leitos de enfermarias e 40 leitos de UTI, estes ampliados no período da pandemia para atender a demanda assistencial. O estudo compreendeu pacientes internados no período de novembro de 2020 a junho de 2021.

A população do estudo compreendeu os pacientes adultos sob cuidados intensivos internados no hospital. A amostra foi censitária, constituída pela aplicação dos critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão foram: idade \geq 18 anos, resultado de swab nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase (PCR) e administração do tocilizumabe na UTI para tratamento da Covid-19. Foram excluídos: pacientes cuja administração do tocilizumabe ocorreu após 24 horas da admissão na UTI e mulheres gestantes ou no puerpério.

Os dados foram coletados por meio de consulta ao prontuário eletrônico do paciente. Foram extraídas as seguintes variáveis: idade, gênero, comorbidades (tabagismo, hipertensão arterial, câncer, diabetes mellitus, doença coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica); tempo de internação na UTI e hospitalar, necessidade de ventilação mecânica, tempo de ventilação mecânica e complicações como necessidade de traqueostomia, necessidade de terapia de substituição renal, sepse e eventos tromboembólicos.

De acordo com o protocolo institucional de atendimento dos casos positivos de Covid-19, as indicações para internação na UTI eram insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica; necessidade de oxigênio suplementar acima de 6L/min para manter Saturação de oxigênio $>$ 92%; hipotensão arterial (Pressão Arterial Média $<$ 65 mmHg ou PAS $<$ 90 mmHg); frequência respiratória $>$ 25 respirações por minuto; rebaixamento do nível de consciência; pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) $>$ 50 mmHg e pH $<$ 7,35; e lactato $>$ 24 mg/dL ou 2,5 mmol/l.

O tocilizumabe era administrado em dose única de 8mg/kg diluído em 100 mL de SF 0,9% em 1 hora, nas seguintes situações: hospitalização na UTI nas últimas 24 horas e/ou necessidade de ventilação mecânica invasiva

ou uso de cânula nasal de alto fluxo (> 0,4 FIO₂ / 30L/min oxigênio); fora do ambiente de UTI, progressão rápida da necessidade de oxigênio suplementar com cânula nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva e marcadores inflamatórios aumentados.

As variáveis numéricas foram apresentadas de forma descritiva em tabelas de contingência contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média, desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Os dados foram tabulados e analisados com auxílio do software Microsoft Excel 2017. O estudo foi apreciado por Comitê de Ética e Pesquisa, sendo aprovado sob parecer de número 5.182.120.

Resultados

Esta pesquisa incluiu, ao todo, uma população de 635 pacientes, admitidos em ambiente de UTI do hospital de um hospital privado em Recife, PE, entre os meses de novembro de 2020 a junho de 2021. A amostra dos pacientes que fizeram uso do tocilizumabe foi de 97 pessoas (15,2%), sendo 57 (8,9%) homens e 40 (6,2%) mulheres.

No presente estudo, foi traçado um perfil clínico-epidemiológico de todos os pacientes que deram entrada na UTI do presente estudo, como mostrado na tabela 1. Na primeira coluna, foi traçado o perfil dos pacientes que fizeram uso do tocilizumabe (TCZ), enquanto nas colunas seguintes, respectivamente, traçado o perfil do grupo controle, e por fim, o perfil de todos os pacientes que foram estudados nesse período.

A mortalidade foi maior no grupo em que não foi administrado tocilizumabe, com uma taxa de 33,8% da amostra. No grupo tocilizumabe, a mortalidade foi de 18,5%, enquanto a mortalidade geral dos pacientes,

levando em consideração todos que foram admitidos na UTI foi de 31,4%, como também explicitado na Tabela 1.

Entre as comorbidades, HAS se manteve como a comorbidade mais prevalente, presente nos dois grupos em proporções parecidas, em torno de 59,29% nos pacientes do grupo controle e 58% no grupo tocilizumabe. Em relação aos diabéticos, a proporção maior foi encontrada nos pacientes que não fizeram uso do tocilizumabe, com 38,6% da amostra, e 32% na população que fez uso de TCZ. A obesidade foi vista em maior quantidade entre os pacientes que fizeram uso de TCZ, 33%, enquanto no grupo controle, a porcentagem de obesos foi de 26,2%.

Portadores de neoplasia, DPOC, doença renal crônica, história pregressa de AVC e neoplasia foram vistos em menor proporção entre os estudados de ambos os grupos. Cardiopatas foram descritos em 11% no grupo controle e em 8% do grupo tocilizumabe. Pacientes com doença renal crônica (DRC) também estavam presentes em menor proporção, em cerca de 18% do grupo controle.

A necessidade de ventilação mecânica foi a complicação mais presente em ambos os grupos, com prevalência de 42% entre os pacientes que usaram o tocilizumabe e 54% entre os pacientes que não fizeram uso da droga. Sepses foi diagnosticada em 21,56% da amostra que não fez tocilizumabe contra 17,5% dos pacientes que fizeram uso da medicação. Outra complicação bastante presente em pacientes de UTI foi a necessidade de Hemodiálise (HD), condição que foi mais prevalente nos pacientes que não fizeram uso do tocilizumabe, em cerca de 17,6% da amostra *versus* 14% dos que usaram a medicação. Traqueostomia foi uma complicação que apareceu de forma similar entre os grupos, cerca de 14% nos dois grupos. A quantidade de pacientes que necessitaram de circulação extracorpórea (ECMO) foi proporcionalmente pequena entre os grupos.

Tabela 1 – Perfil dos pacientes que usaram Tocilizumabe com presença de comorbidades e complicações durante o internamento. Recife, 2022

Variáveis	Grupo Tocilizumabe		Grupo Controle		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexo						
Masculino	57	8,9%	292	46,0%	349	54,9%
Feminino	40	6,3%	245	38,5%	285	44,9%
Comorbidades						
HAS	57	58,0%	319	59,3%	376	59,2%
DM	31	32,0%	208	38,6%	239	37,6%
Obesidade	33	34,0%	141	26,2%	174	27,4%
DPOC	1	1,0%	26	4,8%	27	4,2%
Asma	3	3,0%	14	2,6%	18	2,83%
AVC	0	0	17	3,1%	17	2,67%
Cardiopatias	8	8,0%	62	11,5%	70	11,0%
Neoplasia	1	1,0%	23	4,2%	24	3,7%
Complicações						
Óbito	18	18,5%	182	33,8%	200	31,4%
Sepse	17	17,5%	116	21,5%	133	20,9%
Ventilação mecânica	41	42,0%	290	53,9%	331	52,1%
Hemodiálise	14	14,0%	95	17,6%	109	17,1%
Traqueostomia	14	14,0%	86	15,9%	100	15,74%
ECMO	3	3,0%	7	1,3%	10	1,5%

Após aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade das variáveis, verificou-se que a idade dos pacientes que fez uso do TCZ foi, em média, de 59,9 anos e discretamente maior dentre aqueles que não fizeram uso da medicação, com 61 anos. Quando se comparou as médias de dias de internamento total, foi observado que a média de internamento foi maior naqueles que fizeram uso do TCZ, com tempo de internamento médio em 19 dias, contra 15 daqueles que não fizeram a medicação. Tal fato também acontece quando comparamos apenas os dias de internamento em UTI, uma vez que o tempo médio de internamento foi maior nos usaram a medicação, com 13 dias, como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Perfil de idade e de internamento hospitalar total e de UTI em pacientes que deram entrada na UTI com COVID-19. Recife, 2022

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade (em anos)				
Grupo Tocilizumabe	29,0	82,0	59,9	17,8
Grupo Controle	21,0	104,0	61,0	
Dias de internamento total				
Grupo Tocilizumabe	5,0	53,0	19,0	13,0
Grupo Controle	0	96,0	15,0	
Dias de internamento em UTI				
Grupo Tocilizumabe	2,0	51,0	13,0	10,1
Grupo Controle	0	59,0	9,0	

A análise mais detalhada sobre o perfil dos óbitos foi abordada na Tabela 3. O tempo de internação hospitalar foi, em média, maior no grupo que fez uso do TCZ, com 22,4 dias de internamento, contra 17,2 dias de internamento do grupo controle. Quando se observa internamento em UTI, esse número também é maior em pacientes que fizeram TCZ, com aproximadamente, 20 dias de internamento, em média. O número de óbitos foi maior entre os pacientes que não fizeram tocilizumabe, com uma taxa de mortalidade de 91% versus 9% do grupo que fez a medicação, embora proporcionalmente a quantidade da amostra seja desigual. A duração da assistência ventilatória mecânica foi maior que 96h em ambos os grupos, com diferença expressiva, se comparado àqueles que passaram menos de 96h intubados.

Tabela 3 - Perfil de mortalidade da amostra, assim como tempo de internamento e necessidade de assistência ventilatória mecânica. Recife, 2022

Variáveis	Grupo Tocilizumabe (n=18)	Grupo controle (n=182)
Mortalidade	9,0%	91,0%
Ventilação mecânica	100,0%	94,0%
< 96h	16,6%	20,8%
> 96h	84,4%	79,2%
Tempo de internação hospitalar	22,4 dias	17,2 dias
Tempo de internação em UTI	20,0 dias	14,0 dias

Na Tabela 4, foi avaliado o perfil dos pacientes que foram a óbito, dentre os pacientes que deram entrada na UTI, que fizeram ou não uso do tocilizumabe. A média de idade entre os pacientes que foram a óbito foi de 69,74 anos. A hipertensão arterial foi a comorbidade mais comum entre os óbitos, presente em 69% dos pacientes, seguida por diabetes e obesidade em menor proporção, com 45% e 25%, respectivamente. DPOC, asma e DRC estiveram entre as comorbidades menos expressivas nessa população. Entre os pacientes que foram a óbito, 34% necessitaram de terapia dialítica e 25% necessitaram de traqueostomia. Todos os pacientes que necessitaram de ECMO (5%) foram a óbito nesse período.

Tabela 4 – Perfil de mortalidade dos pacientes com covid 19 internados em UTI de hospital privado em Recife. Recife, 2022

Variáveis	Óbitos (n=200)	
HAS	137	69,0%
DM	89	45,0%
Obesos	50	25,0%
DPOC	14	7,0%
Asma	3	1,5%
IRC	13	6,5%
Hemodiálise	68	34,0%
Traqueostomia	51	25,7%
Uso de ECMO	10	5,0%

Discussão

À medida que se prossegue os conhecimentos sobre a COVID-19 e o desenvolvimento da forma grave da doença em pacientes, observa-se aumento importante de citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da doença, estando associado a piores desfechos clínicos, destacando-se nesse processo a interleucina 6 (IL-6). A cascata de inflamação, após o contato com o vírus se caracteriza pela alta liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF- α), fator estimulador de colônias de granulócitos, interferon-gama (IFN- γ), proteína

quimiotática de monócitos-1 e proteína inflamatória de macrófagos 1- α , com início, aproximadamente, na segunda semana da doença parece explicar principalmente a gravidade da doença. Por esta razão, como forma de prevenir ou tratar tempestades de citocinas, têm-se recomendado o tratamento com tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de interleucina - 6 (IL - 6R)(20).

De acordo com o estudo de Guillén e colaboradores(20), a taxa de mortalidade observada no estudo dirigido pela equipe apoiam o início imediato da terapia, sendo seguro a curto e médio prazo e pode estar associado a um desfecho favorável em pacientes hospitalizados.

Um importante estudo, desenvolvido em 2021, o REMAP-CAP(21) foi um ensaio de plataforma adaptativo internacional projetado para determinar as melhores estratégias de tratamento para pacientes com pneumonia grave em ambientes pandêmicos e não pandêmicos. Os pacientes elegíveis para a plataforma são avaliados quanto à elegibilidade e potencialmente randomizados para várias intervenções em vários domínios. Nesse estudo, conduzido por Gordon e colaboradores, foi avaliado o uso de tocilizumabe e sarilumabe em pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19.

A mortalidade hospitalar foi de 28,0% (98/350 pacientes) para o grupo tocilizumabe e 35,8% (142/397 pacientes) para o grupo controle. Realizando um paralelo com o presente estudo, a mortalidade entre os pacientes que fizeram uso de tocilizumabe foi de 18%(18/97) e os que não fizeram foi de 33,8%(182/538).

Houve outro grande estudo, RECOVERY(22), um ensaio randomizado, controlado e aberto, para avaliar o efeito de potenciais tratamentos para pacientes hospitalizados com COVID-19 desenvolvido no Reino Unido até 2021. Os autores deste estudo alegaram não ter encontrado nenhum efeito significativo de tocilizumabe no recebimento subsequente de suporte respiratório não invasivo ou ventilação mecânica invasiva entre aqueles sem suporte respiratório na randomização. Também não foi observado efeito significativo na taxa de cessação bem-sucedida da ventilação mecânica invasiva entre aqueles em ventilação mecânica invasiva na randomização.

No entanto, a alocação para tocilizumabe reduziu o uso de hemodiálise ou hemofiltração, segundo o presente estudo. Importante salientar que no nosso estudo, houve uma menor proporção de pacientes necessitaram de terapia substitutiva renal, quando fizeram uso do tocilizumabe. Diante da morbimortalidade envolvida no paciente que

necessita de terapia dialítica, se faz extremamente importante continuar novos estudos que avaliem melhor a relação da medicação com desfecho renal.

Muito se discute sobre a possibilidade do uso do tocilizumabe aumentar o risco de infecções. Diante disso, vários estudos avaliam o risco de infecções e seus desfechos após o uso da medicação. Na nossa amostra, sepse foi visto em menor proporção entre os pacientes que fizeram uso de tocilizumabe, com 17% da amostra contra 21,6% dos que não fizeram a medicação. Tleyjeh e colaboradores(23) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise, de acordo com o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), para avaliar a eficácia e toxicidade do tocilizumabe quando utilizado em pacientes com COVID-19.

No estudo foram incluídos 24 estudos (cinco ECR e 19 coortes) na revisão sistemática, sendo ao todo 1.325 pacientes nos ensaios clínicos randomizados e 10.021 pacientes nas coortes. O estudo não apresentou maior risco de infecções, segundo os pesquisadores, nem maior número de evento adversos envolvidos.

Luo e colaboradores(24), em estudos mais específicos, notaram que uma única dose de tocilizumabe pode ser eficaz em pacientes graves com IL-6 aproximadamente 10 vezes mais elevada. Nos pacientes em estado moderado com nível elevadíssimo de IL-6, quase 90 vezes o normal, a terapia em duas doses também pode ser benéfica.

Segundo os pesquisadores, uma única dose de TCZ parece não melhorar a atividade da doença em pacientes graves, no entanto, doses repetidas (mesmo repetidas com uma dose menor) podem melhorar a condição de pacientes criticamente enfermos. No protocolo institucional do presente estudo, foi administrado apenas uma dose de tocilizumabe. Importante prosseguir em estudos que reforcem a possibilidade de aumentar o número de doses que o tocilizumabe pode ser realizado, a fim de conseguir mais resultados benéficos em pacientes que desenvolvem a forma grave da doença.

Uma variável bastante estudada entre os pacientes com COVID 19 é o tempo de internamento e todos os desfechos que uma maior permanência hospitalar pode provocar. Em relação a isso, Rossotti et al(25) percebeu em seu estudo desenvolvido com 222 pacientes, com o uso do tocilizumabe em 74 deles, que o tocilizumabe foi associado a uma melhor sobrevivência global, mas com uma permanência hospitalar mais longa principalmente devido a eventos adversos bioquímicos, respiratórios e infecciosos. Na nossa amostra, foi percebido que os pacientes que fizeram

uso do tocilizumabe também permaneceram mais no ambiente hospitalar. Essa maior permanência também se estende aos pacientes que precisaram ir para UTI.

Por fim, uma importante avaliação em pacientes com Covid-19 é o tempo que os pacientes permanecem em ventilação mecânica, visto a grande morbimortalidade acarretada a essa condição. Stone et al.(19), em 2020, conduziu um ensaio clínico de pacientes graves com Covid-19. Na amostra estudada, os 19 pacientes que foram intubados, a duração da ventilação mecânica não diferiu significativamente entre os grupos que receberam a medicação e o grupo controle. No nosso estudo, houve uma divisão entre os pacientes que passaram menos de 96h em ventilação mecânica e os que passaram mais que 96h. Na nossa amostra, a grande maioria dos pacientes permaneceram mais de 4 dias intubados, tanto no grupo que fez o tocilizumabe, quanto nos que não fizeram a medicação.

Conclusão

Considerando o perfil restrito do uso do tocilizumabe na prática clínica, a amostra em questão constitui num importante instrumento avaliador no uso da medicação, embora seja necessária uma amostra mais robusta para inferir maiores conclusões. A ocorrência de efeitos adversos pode ser uma grande preocupação quando se pretende administrar tocilizumabe em pacientes graves, afinal, alguns estudos observaram que embora o seu uso esteja associado a uma melhor sobrevida global, há uma permanência hospitalar mais longa principalmente devido a eventos adversos bioquímicos, respiratórios e infecciosos. É importante o desenvolvimento de mais pesquisas, com número de pacientes mais expressivo que esse estudo, a fim de se conseguir maiores respostas de como conhecer outros perfis de pacientes susceptíveis ao uso do tocilizumabe na UTI.

Referências

1. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. . Curso clínico e resultados de pacientes gravemente doentes com pneumonia SARS-CoV-2 em Wuhan, China: um estudo observacional centrado, retrospectivo e único. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5 [Artigo livrePMC] [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar]
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. . Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia infectada por coronavírus 2019 em Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585 [artigo livrePMC] [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar]

3. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. . Características clínicas dos casos importados da doença coronavírus 2019 (COVID-19) na província de Jiangsu: um estudo descritivo multicêntrico. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):706-712. doi:10.1093/cid/ciaa199 [artigo livrePMC] [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar]
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de pneumonia coronavírus de 2019 em Wuhan, China: um estudo descritivo. *Lancet* 2020;395:507-513.
5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: considere síndromes da tempestade citocina e imunossupressão. *Lancet* 2020;395:1033-1034.
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Disregulação imunológica complexa em pacientes COVID-19 com insuficiência respiratória grave. *Micróbio de Hospedagem Celular* 2020;27(6):992-1000.e3.
7. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-818.
8. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-810.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Curso clínico e fatores de risco para mortalidade de pacientes adultos internados com COVID-19 em Wuhan, China: um estudo retrospectivo de coorte. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
10. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com pneumonia infectada por coronavírus 2019 em Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069.
11. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Fatores associados à internação hospitalar e doença crítica entre 5279 pessoas com doença coronavírus 2019 em Nova York: estudo prospectivo de coorte. *BMJ* 2020;369:m1966-m1966.
12. Wang Y, Lu X, Li Y, et al. Curso clínico e resultados de 344 pacientes de terapia intensiva com COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1430-1434.
13. Xu X, Han M, Li T, et al. Tratamento eficaz de pacientes graves COVID-19 com tocilizumabe. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:10970-10975.
14. Morrison AR, Johnson JM, Griebel KM, et al. Características clínicas e preditores de sobrevivência em adultos com doença coronavírus 2019 recebendo tocilizumabe. *J Autoimmun* 2020;114:102512-102512.
15. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Associação entre tratamento precoce com tocilizumabe e mortalidade entre pacientes gravemente doentes com COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020 Outubro 20 (Epub antes da impressão).

16. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. September 12, 2020
17. Salvarani C, Dolci G, Massari M, 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 2020 October 20 (Epub ahead of print).
18. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, 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 2020 October 20 (Epub ahead of print).
19. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020;383:2333-2344.

Robson Roberto Martins da Silva
robsonroberto77@gmail.com

Martha Maria Romeiro Figueirôa Ferreira Fonseca:
martharomeiro1962@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4929-6343>

Ana Máira Quental da Nóbrega
<https://orcid.org/0000-0003-0885-9699>

Bruno Felipe Novaes de Souza
<https://orcid.org/0000-0001-5738-3717>

Contribuição dos autores:

Robson Roberto Martins da Silva: Responsável por todos os aspectos do estudo, assegurando as questões de precisão ou integridade de qualquer parte do estudo; Contribuições na análise e interpretação de dados; Elaboração do conteúdo intelectual do estudo; Aprovação da versão final do estudo a ser publicado.

Martha Maria Romeiro Figueirôa Ferreira Fonseca: Contribuições para a concepção do estudo, análise e interpretação de dados; Elaboração e revisão crítica do conteúdo intelectual do estudo; Aprovação da versão final do estudo a ser publicado.

Ana Máira Quental da Nóbrega- Elaboração e revisão crítica do conteúdo intelectual do estudo; Aprovação da versão final do estudo a ser publicado.

Bruno Felipe Novaes de Souza- Contribuições para o desenho do estudo e aquisição de dados; Elaboração e revisão crítica do conteúdo intelectual do estudo; Aprovação da versão final do estudo a ser publicado.

Conflito de interesse: nada a declarar.

Financiamento: próprio.