

Eficácia e Segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19: uma revisão sistemática e metanálise com trial sequential analysis

EIXO 2: IMPLEMENTAÇÃO DE TECNOLOGIAS E DIRETRIZES CLÍNICAS EM SAÚDE

Autores: Francino Machado de Azevedo Filho; Alexandre Frinhani Cunha; Mário Luis Tavares; Mansueto Gomes Neto; Ruberlei Godinho de Oliveira; Haliton Alves Oliveira Junior

Introdução: Os benefícios do tocilizumabe (TOC) no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 permanecem incertos. Diferentes revisões sistemáticas foram publicadas avaliando os efeitos do TOC na mortalidade, porém apresentaram resultados contraditórios. Essas revisões sistemáticas apresentaram resultados contraditórios, incluíram estudos diferentes e não avaliaram adequadamente a certeza das evidências. Além disso, metanálises isoladas também podem relatar resultados falso-positivos devido a informações insuficientes ou erros aleatórios. Neste contexto, uma Trial Sequential Analysis (TSA) pode estimar o número de participantes randomizados necessários para atingir o poder estatístico para detectar o tamanho do efeito desejado. Assim, este estudo amplia estudos prévios, realizando uma revisão sistemática abrangente e atualizada da literatura com meta-análise de ECRs para investigar os resultados clínicos de eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, empregando uma TSA para examinar se a metaanálise para o desfecho de mortalidade pode atingir o tamanho ideal de informação necessário e se o efeito geral é robusto. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi investigar a eficácia e segurança do TOC em pacientes hospitalizados com COVID-19 e testar a conclusiva das evidências.

Métodos: Revisão sistemática com busca estruturadas nas bases MEDLINE/PubMed, biblioteca Cochrane, LILACS, EMBASE, bases de dados de ensaios clínicos (Clinical Trials, The Brazilian Registry of Clinical Trials, European Trials, and International Clinical Trials Registry Platform) e literatura cinzenta desde a data de início das publicações nas bibliotecas virtuais até setembro de 2022. Foram incluídos estudos com pacientes adultos hospitalizados por COVID-19, independente da gravidade clínica e que tinham como tecnologia de intervenção o tocilizumabe em comparação ao cuidado padrão sozinho ou placebo. O desfecho primário foi mortalidade em 28 dias. A diferença média (DM) e os riscos relativos (RR) com intervalos de confiança (IC) de 95% foram calculados usando um modelo de efeitos aleatórios. Testamos a conclusividade das evidências usando análise sequencial de ensaios (TSA) e certeza da evidência através da ferramenta GRADE.

Resultados: 18 estudos atenderam aos critérios de inclusão, com 8.697 participantes. Para a população geral de pacientes com COVID-19, o tocilizumabe reduziu significativamente a mortalidade no dia 28 RR= 0,88 (0,79, 0,98), tempo até a alta hospitalar MD= -1,86 dias (-3,44, -0,28), tempo de internação na UTI MD= -4,61 dias (-8,62, -0,60) e evento adverso grave RR = 0,87 (0,78, 0,97) em comparação com o tratamento padrão. A qualidade da evidência de acordo com o GRADE foi alta para mortalidade em 28 dias e muito baixa para os demais desfechos. A TSA evidenciou o tamanho ideal da informação para testar a diferença entre o tocilizumabe e o tratamento padrão. Nenhuma diferença significativa para a mortalidade em 28 dias foi observada nos subgrupos de gravidade da doença.

Discussão e conclusões: O tocilizumabe foi eficaz na redução da mortalidade no 28º dia, do tempo até a alta hospitalar, do tempo até a alta da UTI e da SAE em pacientes internados com COVID-19. No entanto, os dados devem ser interpretados com cautela, pois a classificação da gravidade variou muito entre os ensaios avaliados.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV2; Tocilizumabe; Mortalidade; Revisão Sistemática