

USO DE SARILUMABE E TOCILIZUMABE EM PACIENTES GRAVES ACOMETIDOS POR COVID-19

Pesquisadores do Departamento de Medicina Interna do *Brigham and Women's Hospital*, o segundo maior hospital universitário da Harvard Medical School e o maior hospital da área médica e acadêmica de Longwood, em Boston, Massachusetts, publicaram um artigo com uma proposta de um sistema de estadiamento clínico-terapêutico para a COVID-19 (SIDDIQI *et al.*, 2020).

De acordo com a proposta de estadiamento clínico, no estágio mais grave da doença, denominado pelos autores como Estágio III, o agravamento do quadro do paciente com COVID-19 se deve em grande parte a uma intensa reposta inflamatória (SIDDIQI *et al.*, 2020).

Estudos demonstraram que citocinas inflamatórias e biomarcadores como interleucinas (IL), IL-2, IL-6, IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos (ou fator estimulador de colônias 2), *proteína inflamatória de macrófagos-1a*, *fator de necrose tumoral alfa* (TNF- α), *proteína C-reativa* (PCR), ferritina e o dímero-D estão significativamente elevados nos pacientes com a forma mais grave da doença (WU *et al.*, 2020).

Nem todos os pacientes com COVID-19 desenvolvem os mesmos sintomas, no entanto, os determinantes imunológicos de um mau prognóstico são desconhecidos. Em um artigo de pré-impressão, Yang e colaboradores (2020) realizaram um estudo de coorte com 53 pacientes clinicamente moderados ou graves; eles coletaram amostras biológicas dos pacientes e utilizaram uma tela multiplex para 48 citocinas, e correlacionaram esses resultados com características clínicas e cargas virais. Eles descobriram um aumento acentuado de 14 citocinas em pacientes com COVID-19 em comparação com controles saudáveis. Níveis continuamente altos de três dessas citocinas (CXCL10, CCL7 e IL-1) foram associados ao aumento da carga viral, perda da função pulmonar, lesão pulmonar e um resultado fatal (YANG *et al.*, 2020). Essas observações oferecem informações importantes sobre a imunopatologia do COVID-19 e fornecem novos caminhos para prognóstico e terapia.

No estágio grave da doença, de acordo com Siddiqi e colaboradores (2020), a terapia depende do uso de agentes imunomoduladores para reduzir a inflamação sistêmica, antes de resultar em falência múltipla dos órgãos. De acordo com os autores o uso de corticosteróides pode ser justificado em conjunto com o uso de inibidores de citocinas, como tocilizumabe, inibidor da IL-6, ou anacinra, um antagonista do receptor da IL-1 (MEHTA *et al.*, 2020; SIDDIQI *et al.*, 2020).

Em 5 de março de 2020, a China aprovou o medicamento **Tocilizunabe** para tratar casos graves de Covid-19, e os ensaios clínicos foram autorizados. Em 23 de março, a FDA (Food and

Grupo de Estudo de Evidências Científicas em COVID-19 – UEM

Composto por Profissionais da Universidade Estadual de Maringá e Outras Instituições de Ensino do Estado do Paraná

Drug Administration) concedeu aprovação à empresa farmacêutica Roche para testar o medicamento em centenas de pessoas com infecção por coronavírus. Também há estudos com o uso do **Sarilumab** em pacientes graves de Covid-19 em outros países além dos EUA, como Itália, Espanha, Alemanha, França, Canadá e Rússia (SANOFI, 2020). Outros medicamentos também podem ser úteis contra tempestades de citocinas, por exemplo, um medicamento chamado Anakinra, que bloqueia a interleucina-1, outra das proteínas pró-inflamatórias. Ensaios clínicos de Anakinra para Covid-19 também estão em andamento (MANDAVILLI, 2020; MEHTA *et al.*, 2020).

Estudo aponta que a alteração dinâmica do nível de IL-6 pode ser usada como um marcador para o monitoramento da doenças em pacientes com COVID-19 grave (LIU *et al.*, 2020). A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que estimula diversas respostas celulares, como a proliferação, a diferenciação, a sobrevivência e a apoptose, e que pode ativar hepatócitos de modo a libertarem proteínas de fase aguda, inclusive a PCR e a amiloide A sérica.

A IL-6 é secretada como resposta à fase aguda de doenças inflamatórias e é produzida por células do sistema imunitário inato. Pacientes com Artrite Reumatoide (AR) apresentam níveis elevados de IL-6 no líquido sinovial, os quais desempenham um papel importante tanto na inflamação patológica como na destruição articular. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, como a migração e a ativação de células T, células B, monócitos e osteoclastos, o que conduz a inflamação sistêmica, inflamação sinovial e erosão óssea em doentes com AR (Kevzara (sarilumabe). Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Alemanha. Bula de remédio.)

A IL-6 também é capaz de ativar macrófagos, osteoclastos, células B e T. Ainda, consiste no principal mediador da resposta de fase aguda hepática, em especial levando à produção de hepcidina e induzindo resistência à ação da eritropoietina. Por essa razão, está diretamente relacionada a gênese da anemia de doença crônica. Desempenha seu papel ligando-se tanto aos receptores expressos na membrana dessas células como à forma solúvel, por meio da interação desse complexo com a gp130.

Há basicamente três **anti-IL-6** disponíveis no momento aprovados para o tratamento da AR, artrite idiopática juvenil e doença de Castleman: **tocilizumabe** (anti-IL-6R), **siltuximabe** (anti-IL-6) e **sarilumabe** (anti-IL-6R).

Alteração nos fatores ativadores de transcrição de sinal e transdutores de ativação -3 (STAT3) é uma condição caracterizada por desregulação imunológica, descrita recentemente e também associada à linfoproliferação e autoimunidade. A IL-6 aumenta a fosforilação de STAT3, e assim, foi reconhecida como alvo para o tratamento. O uso de tocilizumabe, um bloqueador do receptor de IL-6, promove melhora clínica de diversas manifestações associadas a esse defeito (MILNER *et al.*, 2015). Na via de sinalização das citocinas inflamatórias, além das STATs, estão

envolvidas quinases Janus (JAKs), responsáveis pela fosforilação dos receptores de citocinas e recrutamento de uma STAT. Mais recentemente, a adição de inibidores de JAK ao tratamento, com tocilizumabe mostrou redução ainda maior na sintomatologia relacionada ao aumento da IL-6 (FORBES *et al.*, 2018).

Informações técnicas contida na bula dos medicamentos e observações da literatura:

Quadro 1: Informações da Bula do medicamento Sarilumab, Kevzara®. Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina (Código ATC: L04AC14)

| | |
|--------------------------|---|
| Mecanismo de ação | O sarilumab é um anticorpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se liga com especificidade ao receptor da IL-6 solúvel e ao receptor ligado à membrana (IL-6R α). Inibe a sinalização mediada pela IL-6, a qual envolve uma glicoproteína transdutora de sinal 130 (gp130) ubíqua e o Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 3 (STAT-3). Em ensaios funcionais baseados em células humanas, o sarilumab conseguiu bloquear a via de sinalização da IL-6, medida como inibição do STAT-3, apenas na presença da IL-6. |
| Dose | 200 mg uma vez a cada 2 semanas, administrada por injeção subcutânea. Recomenda-se a redução da dose de 200 mg a cada 2 semanas para 150 mg a cada 2 semanas para a gestão da neutropenia, trombocitopenia e aumento das enzimas hepáticas. Algumas modificações da dose estão mostradas na Figura 1. O tratamento com Kevzara deve ser suspenso em doentes que desenvolvam uma infecção grave, até que a infecção esteja controlada. Não se recomenda o início do tratamento com Kevzara em doentes com uma reduzida quantidade de neutrófilos, ou seja, com uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a $2 \times 10^9/L$. Não se recomenda o início do tratamento com Kevzara em doentes com um número de contagem de plaquetas inferior a $150 \times 10^3/\mu L$. |
| Farmacodinâmica | Após a administração de uma dose única subcutânea (SC) de sarilumab 200 mg e 150 mg em doentes com AR, observou-se uma redução rápida dos níveis de PCR. Os níveis foram reduzidos até ao nível normal, 4 dias após o início do tratamento. Após a administração de uma dose única de sarilumab, em doentes com AR, a contagem absoluta de neutrófilos diminuiu entre 3 a 4 dias e, subsequentemente, recuperou em direção ao valor do início do estudo. O tratamento com sarilumab gerou reduções do fibrinogênio e da amiloide A sérica, bem como aumentos da hemoglobina e da albumina sérica. |

| | |
|--|--|
| Interação medicamento-medicamento | Diversos estudos <i>in vitro</i> e estudos limitados <i>in vivo</i> em seres humanos demonstraram que as citocinas e os moduladores das citocinas podem influenciar a expressão e a atividade de enzimas específicas do citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4), podendo assim potencialmente alterar a farmacocinética de medicamentos concomitantes que sejam substratos destas enzimas. |
| Reações adversas | Muito frequente: neutropenia. Frequentes: Infecção das vias respiratórias superiores, Infecção das vias urinárias, Nasofaringite, Herpes oral, Trombocitopenia, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Transaminases aumentadas, Eritema e Prurido no local da injeção. |
| Disponibilidade | Calculou-se que a biodisponibilidade absoluta de sarilumab após injeção SC era de 80% por análise de farmacocinética da população. O <i>t_{máx}</i> mediano após uma dose única subcutânea foi observado em 2 a 4 dias. Após várias doses de 150 para 200 mg a cada duas semanas, alcançou-se uma situação estável em 12 a 16 semanas, com uma acumulação 2 a 3 vezes superior, comparativamente com a exposição à dose única. |
| Metabólito ativo | A via metabólica do sarilumab não foi caracterizada. Na qualidade de anticorpo monoclonal, espera-se que o sarilumab se degrade em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio das vias catabólicas, do mesmo modo que a IgG endógena. |
| Eliminação/ excreção | O sarilumab é eliminado por vias lineares e não lineares paralelas. Com concentrações mais elevadas a eliminação faz-se predominantemente através da via proteolítica linear e não saturável, ao passo que, com concentrações mais reduzidas, predomina a eliminação não linear saturável mediada por um alvo. Os anticorpos monoclonais não são eliminados pelas vias renal ou hepática. |
| Toxicidade/ Segurança | Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida, avaliação de risco carcinogênico e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento. A segurança e a eficácia do Kevzara não foram estudadas em doentes com compromisso hepático e em crianças até 18 anos de idade. |

Fonte: (Kevzara (sarilumabe). Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Alemanha. Bula de remédio.) e (SARILUMAB), 2020).

Figura 1 - Modificações da dose de Sarilumab em caso de neutropenia, trombocitopenia ou aumento das enzimas hepáticas.

| Reduzido número absoluto de neutrófilos | |
|--|---|
| Valor laboratorial (células x 10⁹/L) | Recomendação |
| ANC superior a 1 | Deve manter-se a dose atual de Kevzara. |
| ANC 0,5-1 | O tratamento com Kevzara deve ser suspenso até >1 x 10 ⁹ /L. Pode então retomar-se o tratamento com Kevzara 150 mg a cada 2 semanas, aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado. |
| ANC inferior a 0,5 | O tratamento com Kevzara deve ser descontinuado. |

| Reduzido número de plaquetas | |
|---|--|
| Valor laboratorial (células x 10³/μL) | Recomendação |
| 50 a 100 | O tratamento com Kevzara deve ser suspenso até >100 x 10 ³ /μL. Pode então retomar-se o tratamento com Kevzara 150 mg a cada 2 semanas, aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado. |
| Menos de 50 | Se confirmado em testes repetidos, o tratamento com Kevzara deve ser descontinuado. |

| Anomalias nas enzimas hepáticas | |
|--|---|
| Valor laboratorial | Recomendação |
| ALT >1 a 3 x Limite superior do normal (ULN) | Deve ponderar-se uma modificação clinicamente adequada da dose de DMARDs concomitantes. |
| ALT >3 a 5 x ULN | O tratamento com Kevzara deve ser suspenso até <3 x ULN. Pode então retomar-se o tratamento com Kevzara 150 mg a cada 2 semanas e aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado. |
| ALT >5 x ULN | O tratamento com Kevzara deve ser descontinuado. |

Fonte: (Kevzara (sarilumabe). Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Alemanha. Bula de remédio.) e (SARILUMAB), 2020).

Quadro 2: Informações da Bula do medicamento ACTEMRA® (tocilizumabe)

| | |
|--------------------------|--|
| Mecanismo de ação | Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG1. Tocilizumabe liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica, multifuncional, produzida por diversos tipos celulares envolvidos na função parácrina local, bem como na regulação de processos fisiológicos e patológicos sistêmicos, tais como a indução de secreção de imunoglobulinas, a ativação de células T, a indução de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. |
|--------------------------|--|

| | |
|--|---|
| | <p>A IL-6 está relacionada à patogênese de várias doenças, incluindo doenças inflamatórias, <u>osteoporose</u> e neoplasias.</p> <p>Existe a possibilidade de Tocilizumabe afetar as defesas do hospedeiro contra infecções e malignidade. O papel da inibição do receptor de IL-6 no desenvolvimento de malignidade é desconhecido.</p> |
| Dose | <p>A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com AR é 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas. Para pacientes com peso corporal acima de 100 kg doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas.</p> <p>A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) é 10 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg; 8 mg/kg para pacientes \geq 30 kg, a ser administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa.</p> <p>A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) é</p> <p>12 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg; 8 mg/kg para pacientes \geq 30 kg, a ser administrada uma vez a cada duas semanas por infusão intravenosa. O tempo total recomendado de infusão de tocilizumabe é de uma hora..</p> |
| Farmacodinâmica | <p>Em estudos clínicos com Tocilizumabe em AR, foram observadas reduções rápidas na concentração sérica de PCR, fibrinogênio e amiloide A sérico e na velocidade de hemossedimentação (VHS). Foram observadas elevações nos níveis de hemoglobina, por meio dos efeitos de Tocilizumabe na produção de hepcidina estimulada pela IL-6, aumentando, assim, a disponibilidade de ferro.</p> |
| Interação medicamento-medicamento | <p>Análises farmacocinéticas populacionais não detectaram efeito do metotrexato, de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides na depuração de Tocilizumabe em pacientes com AR. Em pacientes com artrite de células gigantes (ACG), não foi observado nenhum efeito acumulativo da dose de corticosteroides sobre a exposição a Tocilizumabe.</p> <p>Administração concomitante de dose única de 10 mg/kg de Tocilizumabe com 10 – 25 mg de metotrexato, uma vez por semana, não apresentou efeito significativo na exposição ao metotrexato.</p> <p>Não há experiência do uso de Tocilizumabe em combinação com outros antagonistas de fator de necrose tumoral (TNF) ou outros</p> |

tratamentos biológicos em pacientes com AR. O uso de Tocilizumabe com outros agentes biológicos não é recomendado.

A expressão das enzimas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como IL-6, que estimulam a inflamação crônica. Portanto, a expressão de enzimas CYP450 pode ser revertida ao se iniciar terapia com inibidores potentes de citocinas, como Tocilizumabe.

Estudos *in vitro* com cultura de hepatócitos humanos demonstraram que IL-6 causou redução na expressão enzimática dos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Tocilizumabe normaliza a expressão dessas enzimas.

O efeito de Tocilizumabe nas enzimas CYP (exceto CYP2C19 e CYP2D6) é clinicamente relevante para substratos do CYP450, com janela terapêutica estreita e/ou para os quais a dose deve ser ajustada individualmente.

Em um estudo com pacientes com AR, os níveis de sinvastatina (CYP3A4) diminuíram em 57% uma semana após a administração de dose única de Tocilizumabe, níveis semelhantes ou discretamente maiores que os observados em indivíduos saudáveis.

Ao introduzir ou interromper o tratamento com Tocilizumabe, em pacientes tratados com medicamentos cujas doses devam ser individualmente ajustadas ou que sejam metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo: atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepínicos), deve-se monitorar as doses desses medicamentos, que podem requerer ajuste, a fim de manter seu efeito terapêutico. O efeito de Tocilizumabe na atividade enzimática do CYP450 pode persistir por várias semanas após a interrupção da terapia, por causa de sua longa meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$).

| | |
|-----------------------------|--|
| Reações adversas | <p>Reações graves de hipersensibilidade (inclusive reação anafilática – reação alérgica grave) foram relatadas em associação a tocilizumabe. As reações de hipersensibilidade clinicamente significativas que necessitam de interrupção permanente de Actemra foram tratadas com sucesso com corticosteroides injetáveis (medicamento que podem ser utilizados em casos de alergia), epinefrina e outras medicações sintomáticas. Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante a infusão de tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada.</p> <p>Na fase de pós-comercialização, eventos de hipersensibilidade grave e anafilaxia ocorreram em pacientes tratados com uma variedade de doses de tocilizumabe, com ou sem terapias concomitantes, pré-medicações e/ou reação de hipersensibilidade prévia. Na fase de pós-comercialização, casos com desfecho fatal foram relatados durante o uso de Actemra intravenoso. Esses eventos ocorreram já na primeira infusão de tocilizumabe.</p> |
| Disponibilidade | <p>Depois da administração subcutânea (SC) em pacientes com AR e Artrite de Células Gigantes (ACG), a meia-vida de absorção foi em torno de 4 dias. A biodisponibilidade para a formulação SC foi 80%.</p> <p>Em pacientes com ACG, os valores medianos de T_{máx} foram 3 dias depois da administração semanal de Tocilizumabe e de 4,5 dias depois da administração de Tocilizumabe em semanas alternadas.</p> <p>Após a administração SC em pacientes com AIJP, a meia-vida de absorção foi de cerca de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC em pacientes com AIJP foi de 96%.</p> <p>Após administração SC em pacientes com AIJS, a meia-vida de absorção foi em torno de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC foi de 95%.</p> |
| Metabólito ativo | <p>Na qualidade de anticorpo monoclonal, espera-se que o Tocilizumabe se degrade em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio das vias catabólicas, do mesmo modo que a IgG endógena.</p> |
| Eliminação/ excreção | <p>A depuração total de Tocilizumabe depende de sua concentração no sangue e resulta da soma das depurações lineares e não lineares. A depuração linear estimada pela análise farmacocinética populacional foi de 12,5 mL/h em pacientes com AR, 6,7 mL/h em pacientes com ACG, 5,8 mL/h em pacientes pediátricos com AIJP e 5,7 mL/h em pacientes pediátricos com AIJS. A depuração não linear, dependente</p> |

da concentração, desempenha um papel importante quando as concentrações de Tocilizumabe são baixas.

Quando a via de depuração não linear está saturada, isto é, com concentrações mais altas de Tocilizumabe, a depuração é determinada principalmente pela depuração linear. Devido à dependência da depuração total em relação às concentrações séricas de Tocilizumabe, $t_{1/2}$ de Tocilizumabe também é dependente de concentração e pode ser calculada apenas em determinado nível de concentração sérica.

Em pacientes com AR, no estado de equilíbrio, a meia-vida é de até 11 dias para dose de 4 mg/kg e de 13 dias para 8 mg/kg a cada quatro semanas, na administração intravenosa em pacientes com AR. Para administração subcutânea, a meia-vida aparente dependente de concentração é de até 13 dias para 162 mg por semana e 5 dias para 162 mg em semanas alternadas em pacientes com artrite reumatoide em estado de equilíbrio dinâmico. Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de Tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 21,5 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em pacientes com ACG, em estado de equilíbrio, $t_{1/2}$ efetiva de Tocilizumabe variou entre 18,3 e 18,9 dias para o esquema de 162 mg por semana e entre 4,2 e 7,9 dias para 162 mg em semanas alternadas. Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de Tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma $t_{1/2}$ efetiva de aproximadamente 32 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em crianças com AIJP, a meia-vida efetiva de Tocilizumabe IV é de até 17 dias para as duas categorias de peso corporal (dose de 8 mg/kg para peso corporal ≥ 30 kg ou dose de 10 mg/kg para peso corporal abaixo de 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de Tocilizumabe em pacientes com AIJP é de até 10 dias para as duas categorias de peso corporal (regime Q2W para peso corporal ≥ 30 kg ou regime Q3W para peso corporal inferior a < 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio.

Em crianças com AIJS, a meia-vida efetiva de Tocilizumabe IV é de até 16 dias para ambos regimes de dose, 12 mg/kg e 8 mg/kg, a cada duas semanas, durante o intervalo de dose no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de Tocilizumabe em pacientes com AIJS é de até 14 dias para ambos os regimes, de 162 mg, a cada semana ou cada duas semanas, durante o intervalo de doses no estado de equilíbrio.

**Toxicidade/
Segurança**

Estudos padrão de genotoxicidade em células procarióticas e eucarióticas foram todos negativos.

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com Tocilizumabe. Dados pré-clínicos disponíveis mostraram a contribuição da citocina pleiotrópica IL-6 para a progressão maligna e resistência à apoptose de diversos tipos de câncer. Os dados não sugerem risco significativo para início e progressão de câncer durante terapia com Tocilizumabe. Além disso, em um estudo de toxicidade crônica conduzido durante seis meses em macacos *Cynomolgus*, não foram observadas lesões proliferativas nem tampouco em camundongos deficientes em IL-6 que apresentam depleção crônica de IL-6.

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de Tocilizumabe.

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de Tocilizumabe.

Apenas uma análise de farmacocinética populacional, a maioria dos pacientes com AR e ACG apresentava função renal normal ou insuficiência renal leve. Insuficiência renal leve (depuração de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de Tocilizumabe. O ajuste da dose não é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (OLDFIELD *et al.*, 2009).

Fonte: (Tocilizumabe. Francielle Tatiana Mathias (responsável técnico). Bula de remédio)

REFERÊNCIAS

(SARILUMAB), K., 2020. Disponível em: < <https://www.kevzara.com/> >.

FORBES, L. R. et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. **J Allergy Clin Immunol**, v. 142, n. 5, p. 1665-1669, Nov 2018. ISSN 1097-6825 (Electronic)

0091-6749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30092289>
[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)31127-8/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)31127-8/pdf) >.

Kevzara (sarilumabe). Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Alemanha. Bula de remédio., Disponível em: < https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138002/anx_138002_pt.pdf >.

LIU, T. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 **medRxiv**, March, 10 2020. Disponível em: < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029769v2.full.pdf>
<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/10/2020.03.01.20029769.full.pdf> >.

MANDAVILLI, A. **The Coronavirus Patients Betrayed by Their Own Immune Systems.** The New York Times 2020.

MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, Mar 28 2020. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32192578>
[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30628-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30628-0.pdf) >.

MILNER, J. D. et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. **Blood**, v. 125, n. 4, p. 591-9, Jan 22 2015. ISSN 1528-0020 (Electronic)

0006-4971 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359994> >.

OLDFIELD, V.; DHILLON, S.; PLOSKER, G. L. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. **Drugs**, v. 69, n. 5, p. 609-32, 2009. ISSN 0012-6667 (Print)

0012-6667 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368420> >.

SANOFI. **First patient outside U.S. treated in global Kevzara®(sarilumab) clinical trial program for patients with severe COVID-19** 2020.

SIDDIQI, H.; MEHRA, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. **Journal of Heart and Lung**

Transplantation, p. 8, 2020. Disponível em: <
[https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf)>.

Tocilizumabe. Francielle Tatiana Mathias (responsável técnico). Bula de remédio., Disponível em: < <https://consultaremedios.com.br/tocilizumabe/bula> >.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med**, Mar 13 2020. ISSN 2168-6114 (Electronic) 2168-6106 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524> https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/2763184/jamainternal_wu_2020_oi_200022.pdf >.

YANG, Y. et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. **MedRxiv**, March, 06 2020. Disponível em: <
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.20029975v1>
<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/03/06/2020.03.02.20029975.full.pdf> >.

Os autores informam que devido às crescentes atualizações sobre o tema COVID-19, este texto poderá ser atualizado e substituído no site.

Maringá, 15.04.2020, 08:00h