



TOCILIZUMABE NO TRATAMENTO DA COVID-19

TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF COVID-19

Luis Henrique Mendes de Carvalho¹, Elenice Stroparo²

Resumo

A COVID-19 afeta diferentes pessoas de várias formas. A maioria dos infectados, manifesta sintomas leves a moderados da doença e não precisarão ser hospitalizados, entretanto, há pacientes por ela acometidos que necessitam, no início, de um tratamento eficaz e de efeito rápido pois as mortes foram aumentando a cada dia. Estudos e pesquisas foram necessárias para achar meios de combater a doença e diminuir o número de mortes e aumentar a sobrevivência do paciente em estado grave (Fu, Xu e Wei, 2020). Este trabalho tem como objetivo expor os benefícios do medicamento Tocilizumabe (TZB), no tratamento de casos graves da doença COVID-19 em pacientes internados, com base em estudos e artigos científicos, descrevendo seu mecanismo de ação no corpo humano. Vários medicamentos foram testados e aprovados para uso, em pacientes com COVID-19, um deles é o tocilizumabe que se mostrou eficaz no tratamento, pois atua no controle da liberação descontrolada de mediadores pró-inflamatórios, aumentando as chances de sobrevivência. É necessário investir em pesquisas para que futuramente possa ter planos de tratamento mais eficazes em doenças nesse nível e assim evitar um grande número de mortes.

Palavras-chave: COVID-19. Tocilizumabe. Interleucina-6.

Abstract

The COVID-19 disease has affected the world in many ways, a disease that needed at the beginning of an effective and fast treatment because the deaths were increasing more and more, studies and research were necessary to find ways to fight the disease and decrease the number of deaths. Several drugs have been tested and approved for use, one of them is tocilizumab that in patients with COVID-19, prevents the disease from arriving in a more serious case and increases the chances of survival.

Keywords: COVID-19. Tocilizumab. Interleukin-6.

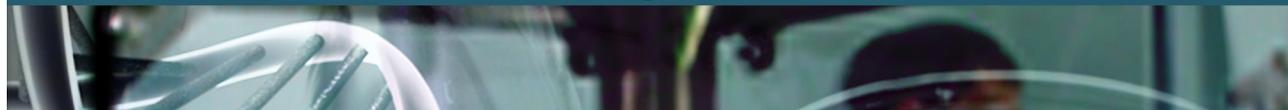
1 Introdução

Em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China foi relatado um surto desconhecido de pneumonia. Esses casos epidemiologicamente, foram ligados ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan. Após estudos realizados foi isolado um novo vírus respiratório chamado de SARS-CoV-2, um betacoronavírus pertencente ao subgênero *Sarbecovirus*, causador da doença COVID-19 (CIOTTI *et al.*, 2020).

A pandemia de COVID-19 afetou a saúde, a economia e o cotidiano de todas as pessoas, devido as altas mutações genéticas sofridas pelo vírus, a falta de tratamento eficaz e a baixa cobertura vacinal oferecida, toda a população teve que se adaptar a um cotidiano totalmente novo,

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); lhenrique38@hotmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). elenice.stroparo@utp.br



incluindo o confinamento, distanciamento social, toque de recolher, diminuição das frotas aéreas e muitas outras coisas a se adaptar. Segundo dados da OMS, até a data de 17 de abril de 2021, a pandemia totalizou 138.688.383 casos e causou 2.978.935 mortes no mundo todo (NAPOLEÃO *et al.*, 2021).

Quando realizado autópsia em pacientes com a doença, foi observado o aumento de exsudato alveolar causado pela resposta imune do corpo ao hospedeiro e pelo aumento desordenado de citocinas inflamatórias, que limitam o fluxo gasoso e impedem a troca gasosa aumentando a taxa de mortalidade. Em pesquisas foi descoberto que o agente causador de tal condição inflamatória são as células T patogênicas e monócitos inflamatórios pelas vias da Interleucina-6 (IL-6), portanto o medicamento Tocilizumabe (TZB), habitualmente utilizado em casos de artrite reumatoide, é potencialmente eficaz no tratamento, fazendo o bloqueio das vias da IL-6, impedindo o avanço da fase inflamatória da doença e aumentando as chances de sobrevivência do paciente em estado grave (Fu, Xu e Wei, 2020).

Este trabalho tem como objetivo expor os benefícios do medicamento Tocilizumabe (TZB), no tratamento de casos graves da doença COVID-19 em pacientes internados, com base em estudos e artigos científicos, descrevendo seu mecanismo de ação no corpo humano.

2 Metodologia

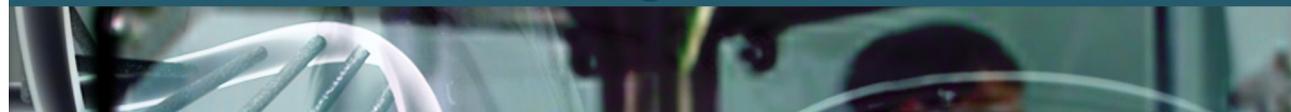
Este trabalho consiste em uma revisão de literatura, onde foram pesquisados artigos das seguintes bases de dados: Google Scholar, NCBI, PUBMED, SCIELO, SCIENCE DIRECT e NEJM e foi utilizado os seguintes descritores: Tocilizumabe, Covid-19, Tocilizumabe na Covid-19. A pesquisa bibliográfica foi realizada de março a junho de 2022 e os artigos selecionados são em sua grande maioria dos últimos 10 anos.

3 Discussão

A pandemia mostrou o quanto o mundo necessita de tratamentos eficazes em casos de doenças graves que acometem uma grande quantidade de pacientes, para que os mesmos não cheguem a fase grave da doença e venham a perder a vida. No mundo, até 18 de março de 2020, a COVID-19 já havia ultrapassado 214 mil casos e até aquele momento não haviam planos estratégicos a serem aplicados, por que segundo a Organização Mundial da Saúde, (OMS) “tudo era novo” (FREITAS, NAPIMOGA & DONALISIO, 2020).

3.1 COVID-19 e como atua no corpo humano

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, está possivelmente relacionado a duas espécies de coronavírus de morcegos, por ser um vírus de RNA tem uma capacidade de sofrer



mutações e acarretar uma maior disseminação do mesmo. O contágio pode acontecer por contaminação cruzada, através de gotículas de saliva ou superfícies contaminadas quando levados ao nariz, olhos e boca, como observado na figura 1 (ARAUJO *et al.*, 2020).

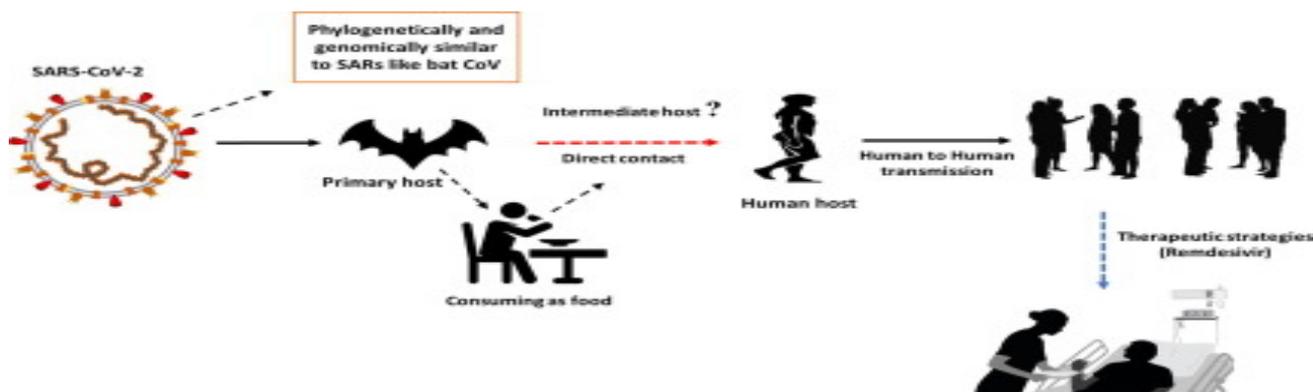


Figura 1: Representação de uma das formas de transmissão do vírus.
 Fonte: MUHAMMAD *et al.*, 2020, (p. 91).

A COVID-19 afeta diferentes pessoas de várias formas. A maioria dos infectados, manifesta sintomas leves a moderados da doença e não precisarão ser hospitalizados. Nos casos relatados, o vírus começa a apresentar sintomas no corpo por meio de características gripais comuns, como tosse, febre, perda de paladar e olfato e em alguns casos a falta de ar. Para pacientes mais graves, o quadro pode evoluir para uma pneumonia e até causar Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e progredir para a falência múltipla dos órgãos. Em média os sintomas aparecem cinco ou seis dias após a infecção pelo vírus. No entanto, eles também podem levar até 14 dias para se manifestarem (CIOTTI *et al.*, 2020).

3.2 Mecanismos de entrada do vírus no corpo humano

O SARS-CoV-2 possui uma estrutura chamada proteína *Spike* que para se ligar as células humanas, infecta a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e seu receptor celular. A proteína consiste em uma estrutura que catalisa a fusão da partícula viral com a membrana da célula hospedeira e após essa ligação, o vírus libera RNA que é traduzido em poliproteínas de replicase virais chamadas de PP1A e 1AB, que são clivadas em pequenos produtos por proteínas virais. Uma série de MRNAs subgenômicos são produzidos pela polimerase pelo método de transcrição descontínua e assim traduzidos em proteínas virais relevantes, após isso as proteínas virais e o RNA do genoma são montados no retículo endoplasmático e no complexo de golgi e assim, são transportados pelas vesículas e liberados para fora da célula, como apresentado na figura 2 (MUHAMMAD *et al.*, 2020).

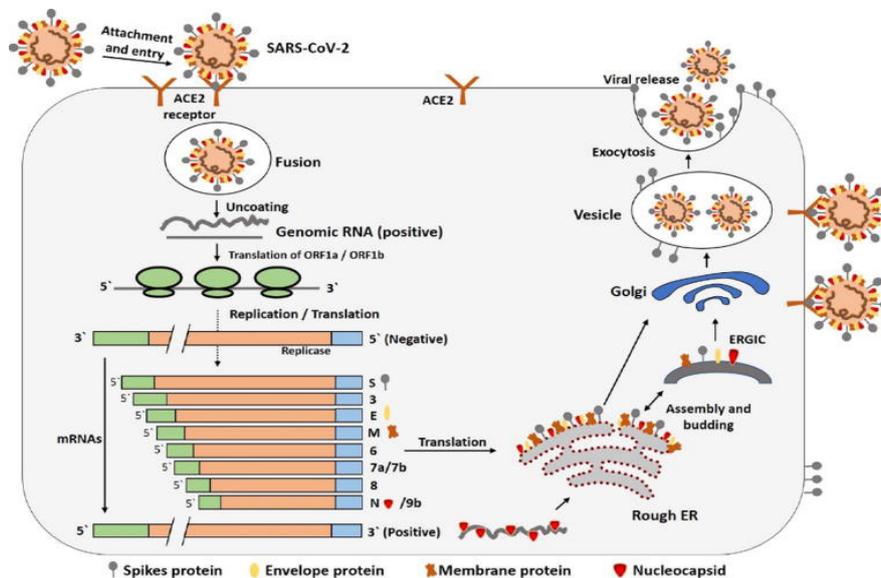


Figura 2: Ciclo de entrada e replicação do vírus dentro do corpo humano.
 Fonte: MUHAMMAD *et al.*, 2020, (p. 91).

Após a replicação, o vírus infecta as células epiteliais alveolares pelo intermédio da proteína viral Spike por meio da endocitose que é mediada pelo receptor via enzima conversora de angiotensina II. Como resposta a isso, o sistema imune desencadeia um aumento descontrolado de citocinas e isso leva o paciente a quadros graves de processos inflamatórios, com isso ocorre o aumento das interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de crescimento fibroblástico (FGF) entre outros. Com essas manifestações acontecendo no corpo, pode-se resultar em quadros de Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA) ou também a falência múltipla dos órgãos. Outras citocinas e mediadores são ativados nessa “tempestade de citocinas” que são descritas no SARS-CoV, como a IL-1 β , como resposta precoce ao processo inflamatório com origem viral e pela liberação da IL-8, e vários outros mediadores pró-inflamatórios que vão induzir ao processo inflamatório com lesão do endotélio vascular, e assim gerando provas de coagulação elevadas, que é mais um dos problemas da infecção do SARS-CoV (COUTINHO *et al.*, 2020).

Outro problema desencadeado pela doença é o processo cardiovascular afetado, pois quando a glicoproteína S se liga ao receptor ECA-2, resulta na diminuição da sua expressão e isso faz com a produção de ECA-2 diminua em níveis genômicos e assim ocorre a perda catabólica da enzima. Esse processo afeta o processo fisiológico do sistema renina-angiotensina (RAS), fazendo com que ocorra a perda a sensibilidade de barorreceptores que são responsáveis pelo controle fino da frequência cardíaca e também da pressão arterial, também ocorre o acúmulo de sódio e com isso o corpo faz retenção hídrica e subsequente aumento do volume sanguíneo e da pressão arterial sistêmica. Esse conjunto de alterações irão resultar em quadros de hipertensão e arritmias, com maior estresse oxidativo e injúria inflamatória do tecido cardiovascular (ALMEIDA *et al.*, 2020).



3.3 Tocilizumabe

O medicamento tocilizumabe (TZB) é um anticorpo monoclonal que age como bloqueador da interleucina-6 (IL-6), que é um mediador da resposta inflamatória do corpo humano. A IL-6 participa da ativação da Síndrome da Tempestade Inflamatória. O (TZB) foi criado com intuito de tratar os sintomas de artrite reumatoide moderada a grave, em pacientes que são intolerantes a medicamentos antirreumáticos modificador da doença (DMARD), o medicamento se mostrou muito eficaz nos estudos, apresentando benefícios significativos na redução dos danos estruturais nas articulações e também na melhoria da qualidade de vida relacionados a saúde. Os níveis elevados de IL-6 no líquido sinovial e no soro dos pacientes com artrite reumatoide favorecem o processo inflamatório crônico que caracteriza a doença em questão. O medicamento se liga aos receptores da IL-6 na membrana, e assim bloqueia a transdução do sinal da IL-6, em seus estudos foi possível observar que pacientes que foram medicados com doses de (TZB), apresentaram marcadores inflamatórios normalizados (OLDFIELD; DHILLON; PLOSKER, 2009).

3.4 Tocilizumabe na COVID-19

Na doença da COVID-19 o medicamento em discussão se mostrou eficaz no tratamento, pois atua no controle da liberação descontrolada de mediadores pró-inflamatórios. Sendo assim o (TZB) bloqueia a ação dos receptores da IL-6, inibindo a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, apontados na figura 3, assim, não levam o paciente a ter lesão pulmonar por dano alveolar difuso, coagulação desregulada, fibrinólise pulmonar e a também a não ter síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. O (TZB) se mostrou eficaz no tratamento da doença pois após sua administração, em média de 14 dias, 69% dos pacientes apresentaram diminuição de febre e hipotensão, vasopressores puderam deixar de ser administrados nos pacientes em alguns dias. Além dos benefícios citados anteriormente, o (TZB) também é seguro para administração em pacientes pediátricos, pois não foi relatado nenhuma relação adversa na análise retrospectiva dos pacientes (LIU *et al.*, 2020).

Segundo o programa de diagnóstico e tratamento da COVID-19 da Comissão Nacional de Saúde Chinesa, a partir de 3 de março de 2020, o (TZB) pode ser usado no tratamento da doença em questão, em pacientes graves ou críticos com níveis de IL-6 detectados em laboratório. As doses de administração recomendadas são de 4-8mg/kg (com dose recomendada de 400mg, sendo diluída para 100ml com soro fisiológico 0,9% e com tempo de infusão superior a 1 h). Para os pacientes que apresentarem baixa eficácia inicial, uma aplicação adicional pode ser feita após 12 horas, com a mesma dose descrita acima, a dose máxima de uma dose única não deve exceder 800 mg (BINGING; XIAOLING; HAIMING, 2020).

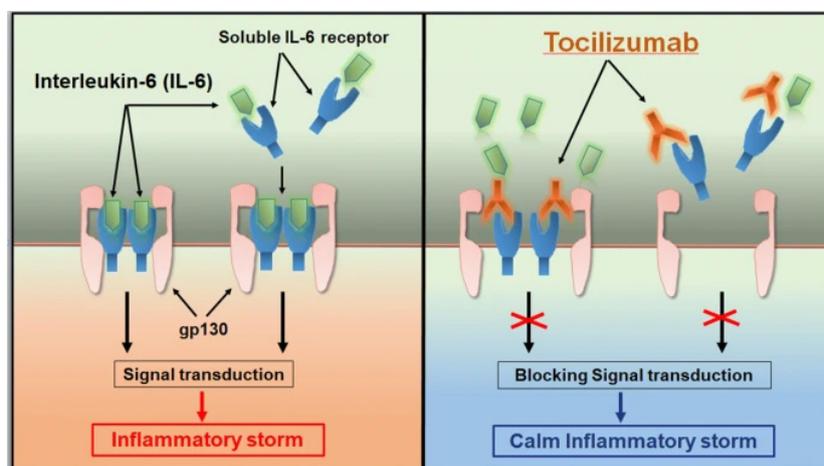


Figura 3: ação do medicamento Tocilizumabe no bloqueio dos receptores da Interleucina-6.
 Fonte: BINGING F; XIAOLING X; HAIMING W, 2020, (p. 3).

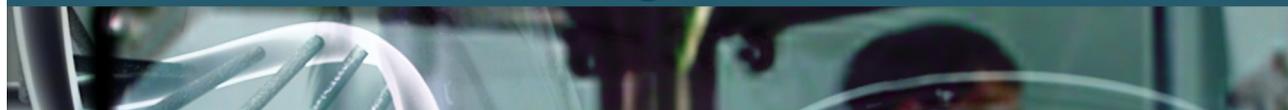
Nos estudos realizados no Primeiro Hospital Afiliado da Universidade de Ciência e Tecnologia da China e no Segundo Hospital Popular de Anhui Fuyang, os pacientes tratados com o medicamento tiveram queda no número de picos de febre e também melhora na função respiratória geral. Dos 21 pacientes tratados, 20 deles receberam alta hospitalar dentro de 2 semanas com a terapia do (TZB) e nenhuma reação adversa foi relatada nos casos (NASIM et al., 2020).

Conclusão

A COVID-19 mostrou para todos que não ter um tratamento adequado para uma certa doença acarreta muitos problemas, inclusive muitas mortes. Foi necessário muitas pesquisas e tempo de estudo para poder achar tratamentos eficazes para diminuir o número de mortes e também evitar que a doença chegasse a um nível extremo, afetando mais ainda o paciente. O medicamento Tocilizumabe foi um achado e meio as pesquisas pois já era um medicamento existente, porém para outro tipo de doença e depois de testes realizados, foi descoberto que tal medicamento servia para tratar o que levava a piora do paciente, o aumento de citocinas inflamatórias mediadas pela IL-6. É necessário investir em pesquisas para que futuramente possa ter planos de tratamento mais eficazes em doenças nesse nível e assim evitar um grande número de mortes como ocorreu na COVID-19.

Referências

- ALMEIDA J; OLIVEIRA V; AVELAR J; MOITA B; LIMA S. COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. *Revista Virtual de Química*, 12(6), 1-34, 2020.
- ARAUJO L. F. S; STRINA A; GRASSI M. F. R; TEIXEIRA M. G. *Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19*, 1-30, 2020.



BINGING F; XIAOLING X; HAIMING W. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 164(18) 100-140, 2020.

CIOTTI M; CICCOZZI M; TERRINONI A; JIANG W C; WANG C B; BERNARDINI S. The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365-388, 2020.

COUTINHO C; SILVA P; PERES J; MARCELINO R; SOUZA V; CARDOSO R; GODOY K; FEITOSA V; MEDEIROS L; SANTOS M. Síndrome de liberação de citocinas da Covid-19: uma revisão de literatura. *Ciências da Saúde: desafios, perspectivas e possibilidades*, 1, 225-235, 2020.

CORTEGIANO A; IPPOLITO M; GRECO M; GRANONE V; PROTTI A; GREGORETTI C; GIARRATANO A; EINAV S; CECCONI M. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. *Pulmonology*, 27(1), 52-66, 2021.

FREITAS A. R. R; NAPIMOGA M; DONALISIO M. R. Análisis de la gravedad de Covid-19, *Epidemiological Serv*, 29(2), 1-5, 2020.

FU B; XU X; WEI H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 18(164), 1-5, 2020.

LIU B; LI M; ZHOU Z; GUAN X; XIANG Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS). *Journal of Autoimmunity*, 111, 102452, 2020.

LUO P; LIU Y; QIU L; LIU X; LIU D; LI J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal Medical Virology*, 92, 814-818, 2020.

MUHAMMAD A. S; SULIMAN K; ABEER K; NADIA B; RABEEA S. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98, 2020.

NASIM S, HASHMI S. H, AZIM D, KUMAR S e NASIM J. Tocilizumab for COVID-19: a real 'miracle drug'?. *Infectious Diseases*, 52(9), 681-682, 2020.

NAPOLEÃO R; SANTIAGO A; MOREIRA M; SILVA S; SILVA S. COVID-19: Understanding the cytokine storm. *Research, Society and Development*, 10(5), 1-12, 2021.

OLDFIELD V; DHILLON S; PLOSKER G. L. Tocilizumab. *Springer Nature*, 69, 609-632, 2009.

VELAVAN T. P; MEYER C. G. The COVID-19 Epidemic. *Tropical medicine & international health*, 25(3), 278-280, 2020.