

Terapias com anti-interleucina-6 para pacientes hospitalizados com covid-19: protocolo para a meta-análise prospectiva de estudos randomizados

19 de fevereiro de 2021

Em nome da Organização Mundial da Saúde (OMS) o grupo de trabalho de Avaliação Rápida de Evidências para tratamento do grupo de trabalho de Manejo Clínico e Caracterização da covid-19

Lennie Derde, UMC Utrecht, Netherlands (L.P.G.Derde@umcutrecht.nl)

Janet Diaz, Clinical Unit, Health Emergencies Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland (diazj@who.int)

Pere Domingo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain (pdomingo@santpau.cat)

Alicia García, MedSIR - Medica Scientia Innovation Research, Barcelona, Spain (alicia.garcia@medsir.org)

Felipe García, Hospital Clínic de Barcelona, Spain (fgarcia@clinic.cat)

Rosario García-Vicuña, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, Spain (mariadelrosario.garcia@salud.madrid.org)

Anthony Gordon, Imperial College London, United Kingdom (Anthony.Gordon@imperial.ac.uk)

Olivier Hermine, Assistance Publique -- Hôpitaux de Paris, France (olivier.hermine@aphp.fr)

Julian Higgins, Population Health Sciences, Bristol Medical School, and NIHR Bristol and Biomedical Research Centre, University of Bristol, United Kingdom (julian.higgins@bristol.ac.uk)

Peter Horby, University of Oxford, United Kingdom (peter.horby@ndm.ox.ac.uk)

Xavier Mariette, Assistance Publique -- Hôpitaux de Paris, France (xavier.mariette@aphp.fr)

John Marshall, Li Ka Shing Knowledge Institute, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (john.marshall@unityhealth.to)

Shalini Mohan, Genentech, San Francisco United States of America (mohan.shalini@gene.com)

Jose Perez Molina, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain (jperez@salud.madrid.org)

Srinivas Murthy, Department of Pediatrics, University of British Columbia, Vancouver, Canada (Srinivas.Murthy@cw.bc.ca)

Reuven Pizov, Hadassah Medical Organization, Jerusalem, Israel (pizovr@hadassah.org.il)

Reena Rajasuriar, University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia (reena@um.edu.my)

Pankti Reid, University of Chicago, United States of America (pankti.reid@uchospitals.edu)

Belen Ruiz Antorán, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain (bruizantorán@gmail.com)

Aránzazu Sancho López, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain (asancho.hpth@gmail.com)

Todd Seto, Queen's Medical Center, Honolulu, Hawaii, United States of America (tseto@queens.org)

Manu Shankar-Hari, Kings College London, United Kingdom (manu.shankar-hari@kcl.ac.uk)

Jonathan A C Sterne, Population Health Sciences, Bristol Medical School and NIHR Bristol Biomedical Research Centre, University of Bristol, United Kingdom (jonathan.sterne@bristol.ac.uk)

John H Stone, Massachusetts General Hospital, Boston, United States of America (jhstone@mgh.harvard.edu)

Garth Strohbehn, University of Chicago, United States of America (gstrohbehn@uchicago.edu)

Jayne Tierney, Medical Research Council Clinical Trials Unit, University College London, United Kingdom (jayne.tierney@ucl.ac.uk)

Julián de la Torre Cisneros, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain (julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es)

Larry Tsai, Genentech, Boston, United States of America (tsai.larry@gene.com)

Claire Vale, Medical Research Council Clinical Trials Unit, University College London, United Kingdom (claire.vale@ucl.ac.uk)

Viviane C Veiga, BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brazil (viviane.veiga@bp.org.br)

Número de registro do PROSPERO: 230155

Palavras-chave: covid-19, estudo controlado randomizado, revisão sistemática, interleucina-6, tocilizumabe, sarilumabe, mortalidade, meta-análise prospectiva

1 INTRODUÇÃO

1.1 Racional

Estamos em meio a uma pandemia de covid-19 que tem apresentado inúmeros estudos clínicos randomizados (ECR) (doravante chamado de estudos neste documento) de intervenções similares, mas com diferenças no critério de elegibilidade e desenho do estudo, sendo conduzidos simultaneamente no mundo inteiro. O aumento da necessidade de informações confiáveis rápidas para guiar o manejo clínico dos pacientes com covid-19 cria um caso contundente para meta-análises prospectivas (MAP), pois uma MAP poderá oferecer evidências oportunas de eficácia com a máxima precisão e um mínimo de viés de risco para popular as diretrizes de práticas clínicas (1,2). A característica principal do desenho desta MAP é que o critério de escolha de estudos, hipóteses e análises são especificados antes do conhecimento dos resultados do estudo. Recentemente usamos esse modelo para avaliar o papel dos corticoides na covid-19 (3).

Apresentamos o protocolo de MAP de estudos de terapia com anti-interleucina-6 (anti-IL-6), recrutando pacientes hospitalizados com covid-19. Foi baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA- declaração 2015 (4)). Será registrado no PROSPERO, registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas e publicado on-line antes de receber os dados dos desfechos.

1.2 Objetivos

O objetivo geral dessa MAP é de estimar o efeito de terapia anti-IL-6 comparado ao cuidado padrão em pacientes hospitalizados com a confirmação ou caso suspeito de covid-19. A principal comparação é do efeito da classe de terapias anti-IL-6. Também estimaremos os efeitos de terapias anti-IL-6 específicas.

O objetivo principal é de estimar o efeito de terapias anti-IL-6 comparadas ao cuidado padrão ou corticoides na mortalidade em até 28 dias após a randomização. Portanto, as comparações de tratamentos serão:

- terapia anti-IL-6 + cuidado padrão (+/- outro tratamento adicional)* comparada ao cuidado padrão (+/- placebo) (+/- outro tratamento adicional);*
- terapia anti-IL-6 + cuidado padrão comparada a corticoide sistêmico + cuidado padrão.

*Desde que sejam os mesmos para os braços de anti-IL-6 e cuidado padrão.

O objetivo secundário é de estimar os efeitos específicos do fármaco, globais e individuais, de anti-IL-6 comparado ao cuidado padrão ou corticoides:

- na prevenção do desenvolvimento da forma grave da covid-19 (veja Seção 2.4.1);
- dentro dos subgrupos definidos a priori usando as características basais (veja a Seção 2.4.2).

2 MÉTODOS

2.1 Estratégia de busca, critérios de elegibilidade do estudo e convites para participar

Os estudos foram identificados por meio de - busca sistemática em clinicaltrials.gov, [EudraCT](https://eudra.eu) e o registro WHO ISRCTN usando o termo “aleatório” E “covid” no título ou resumo, bem como os termos para todos os antagonistas de IL-6 individualmente (“tocilizumabe”; “sarilumabe”; “clazakizumabe”; “siltuximabe”; “olokizumabe”) e para o termo “Interleucina 6”. Buscas individuais foram combinadas. As buscas não foram restritas por idioma, andamento do estudo (em andamento ou concluído), status de publicação, data ou idioma. Estudos relevantes adicionais foram buscados por meio do contato com as redes de pesquisa e da OMS, e por análise completa de todo o texto das referências citadas buscando revisões sistemáticas publicadas e relevantes ou estudos randomizados sobre as terapias de IL-6 na covid-19.

As buscas foram inicialmente realizadas no dia 7 de outubro de 2020, e atualizadas em 25 de novembro de 2020 e 11 de janeiro de 2021. As buscas continuarão sendo atualizadas com alertas semanais. Outros estudos elegíveis identificados serão convidados a participar até o início da coleta de dados da MAP. Nenhum estudo adicional será incluído após o compartilhamento dos dados do desfecho.

Ademais, as redes de pesquisa e da OMS serão indagadas sobre estudos relevantes. A Tabela 1 mostra um resumo do critério de elegibilidade do estudo. Incluiremos ECRs que recrutaram pacientes hospitalizados. Note que os estudos sem dados de mortalidade não serão elegíveis se registraram dados sobre desfechos secundários.

Tabela 1. Resumo do critério de elegibilidade do estudo

Parâmetro	Inclusão	Exclusão
População	Hospitalizados com suspeita ou comprovação de covid-19, incluindo pacientes internados e não internados na UTI no momento da randomização	Estudos não covid-19; estudos restritos a pacientes com câncer avançado
Intervenção	Terapias Anti-IL-6	Estudos em que as terapias anti-IL-6 são associadas a outros agentes ativos
Comparador	Cuidado padrão ou placebo ou corticoides sistêmicos	Estudos com comparadores ativos além dos corticoides sistêmicos
Desfecho (primário)	Mortalidade por todas as causas até 28 dias após a randomização	
Desfechos (secundário)	Veja a Seção 2.4.1	
Desenho do estudo	Estudos clínicos randomizados (tanto cegos como <i>open label</i>) incluindo estudos de plataforma testando várias intervenções; Estudos de Fase 2, 3 e 4	Estudos de coortes observacionais, incluindo coortes equiparadas; Estudos de Fase 1

Convites oferecendo a participação nessa MAP serão enviados aos Investigadores Principais (IP) dos estudos elegíveis pelo Cientista Chefe da OMS em nome do grupo de trabalho de Caracterização e Manejo Clínico da covid-19 da OMS.

A participação será baseada nesse protocolo. Caso outros estudos elegíveis sejam identificados enquanto a MAP está em andamento (antes do compartilhamento dos dados do desfecho), os IPs desses estudos receberão o protocolo e o convite para participação. A participação será confirmada quando o IP do estudo informar sua intenção de participar, sujeita aos procedimentos descritos neste protocolo. Nenhum estudo adicional será incluído após o compartilhamento dos dados do desfecho.

2.2 Escolha do estudo, dados e síntese de dados

O arquivo complementar resume os detalhes dos estudos identificados para inclusão potencial nesta MAP, incluindo os identificadores de registro do estudo e o número de participantes. Os protocolos dos estudos serão comparados para tomar as decisões finais sobre aqueles para os quais a equiparação dos dados aparenta ser justificável, baseado no recrutamento de grupos de pacientes suficientemente parecidos, no tratamento com intervenções de terapia anti-IL-6 similar e no emprego de intervenções de comparador similar. Todas as referidas decisões serão tomadas antes de compartilhar os dados do desfecho.

2.3 Avaliação de risco de viés

Avaliaremos o risco de viés no efeito global da mortalidade reportada por cada estudo, baseado na ferramenta Cochrane Risk of Bias Assessment Tool (RoB 2) (5). Avaliaremos o efeito da atribuição da intervenção (o efeito de “intenção de tratar”) para o desfecho primário. Avaliações de risco de viés serão baseadas nos protocolos do estudo e fluxogramas CONSORT em conjunto com as informações a seguir, que serão fornecidas por cada estudo:

- os métodos usados para gerar a sequência de alocação e ocultar a alocação randomizada;
- se os pacientes e profissionais da saúde estavam cegos às intervenções atribuídas;
- métodos usados para assegurar que os pacientes receberam sua intervenção alocada;
- métodos usados para medir a mortalidade em 28 dias.

As avaliações de risco de viés serão realizadas por pelo menos dois indivíduos de forma independente. A falta de consenso será resolvida por meio de uma discussão com relatórios de avaliação de consenso.

2.4 Síntese de dados

Coletaremos os resultados do estudo, não os dados de participantes individuais. Os investigadores dos estudos fornecerão tabelas de resumos dos números de participantes que apresentaram ou não cada desfecho de acordo com o grupo de intervenção, globalmente e nos subgrupos especificados a seguir. Eles também apresentarão *hazard ratios* estimados e intervalos de confiança de 95% para os desfechos de 90 dias.

2.4.1 Desfechos

O desfecho primário é mortalidade por todas as causas até 28 dias após a randomização. A mortalidade no curto prazo (ex.: 21 dias) será aceitável caso a mortalidade no longo prazo não esteja disponível.

Os desfechos secundários incluem:

- Outros pontos no tempo para a mortalidade da data de randomização:
 - mortalidade durante a internação;
 - mortalidade em 90 dias.
- Outros desfechos:
 - progressão para ventilação mecânica invasiva (VMI) ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou morte em até 28 dias, naqueles que não receberam VMI na randomização;
 - progressão para a necessidade de sistema de suporte cardiovascular (SSC) ou morte em até 28 dias para aqueles que não receberam SSC na randomização;
 - progressão para terapia de substituição renal (TSR) ou morte em até 28 dias para aqueles que não necessitaram de TSR na randomização. Pacientes com dependência subjacente de diálise ou doença renal crônica estágio III ou acima serão excluídos dessa análise;
 - duração de VMI de até 28 dias (para aqueles que receberam VMI basal), considerando o status de sobrevivência ao tratar pacientes que morreram recebendo 28 dias de VMI;
 - duração da internação.

- Eventos adversos graves (EAGs) ou reações adversas graves (RAGs), conforme definido em cada estudo. Efeitos em cada estudo serão reportados, mas nenhuma meta-análise será conduzida.
 - todos os EAGs ou RAGs em até 28 dias;
 - infecções secundárias em até 28 dias;
 - infecções secundárias em até 90 dias.

2.4.2 Subgrupos

Estimaremos os efeitos da intervenção entre subgrupos ao nível do estudo relacionados à dosagem de anti-IL-6 e risco de viés, e por meio dos subgrupos ao nível do paciente relacionados à gravidade da doença e ao tratamento na randomização, e características do paciente no momento da randomização. Os efeitos do subgrupo serão examinados globalmente para terapia anti-IL-6 e adicionalmente para terapias de anti-IL-6 específicas, desde que eventos de desfecho suficientes estejam disponíveis dentro dos subgrupos.

Os subgrupos relacionados à gravidade da doença ou tratamento no momento da randomização:

- Dose atribuída de terapia anti-IL-6: baixa (mín. a 4m g/kg de tocilizumabe ou 200 mg de sarilumabe) vs. alta (> 4m g/kg; 8 mg/kg ou doses múltiplas [independentemente do número de doses recebidas] de tocilizumabe ou > 400 mg ou múltiplas doses de sarilumabe).
- Recebimento de corticoides sistêmicos. A dose mínima considerada como recebimento de corticoide é definida como ≥ 30 mg de prednisona em dias corridos ou 4,5 mg de dexametasona ou 150 mg de hidrocortisona em dias corridos (refere-se à dose do limiar inferior). Os subgrupos de corticoides serão comparados conforme segue:
 - a meta-análise é restrita aos estudos que conduziram a randomização fatorial para corticoides e agentes anti-IL-6 até junho de 2020, incluindo a análise das evidências para a modificação do efeito;
 - tratamento com corticoides na randomização (sim vs. não);
 - tratamento com corticoides na randomização (sim vs. não) dentro de quatro subgrupos definidos pelo suporte respiratório na randomização (veja o subgrupo a seguir).
- Suporte respiratório (nenhuma oxigenoterapia complementar; oxigenoterapia complementar; ventilação não invasiva, incluindo cânula nasal de alto fluxo [CNAF]; VMI).
- Gravidade da inflação sistêmica de base (Proteína C-Reativa [PCR] min./ ≤ 75 vs. 75-150 vs. > 150).
- Suporte de órgãos agudos na randomização nos quatro grupos a seguir:
 - pacientes que **não** necessitam de suporte respiratório (ou que necessitam de suporte respiratório somente com oxigenioterapia complementar) **e não** necessitam de suporte de sistema cardiovascular (SSC) (definido como recebimento de medicações vasoativas);
 - pacientes que **não** necessitam de suporte respiratório (ou que necessitam de suporte respiratório somente com oxigenioterapia complementar) **e** necessitam de suporte de sistema cardiovascular (SSC) (definido como recebimento de medicações vasoativas);
 - pacientes que necessitam de suporte respiratório via ventilação não invasiva (incluindo CNAF) ou ventilação mecânica invasiva (VMI) **e não** necessitam de suporte de sistema cardiovascular (SSC) (definido como recebimento de medicações vasoativas);
 - pacientes que necessitam de suporte respiratório via ventilação não invasiva (incluindo CNAF) ou ventilação mecânica invasiva (VMI) **e** necessitam de suporte de sistema cardiovascular (SSC) (definido como recebimento de medicações vasoativas);

Subgrupos relacionados às características dos pacientes:

- Idade (< 70 anos vs. ≥ 70 anos de idade).
- Gênero.
- Raça/etnicidade (onde disponível).

Risco de viés

- Baixo risco de viés, algumas preocupações, alto risco de viés. Se adequado, apresentaremos as análises de sensibilidade:
 - restrito a resultados de estudo com baixo risco de viés;

- excluindo resultados de estudo com alto risco de viés.
- Estudos controlados com placebo vs. estudos *open label*.

2.4.3 Outros dados

Os investigadores do estudo também fornecerão informações resumidas sobre as características dos pacientes no momento da randomização e dos números dos pacientes perdidos no seguimento, que serão tabulados (e fornecerão informações contextuais úteis), mas não serão usados nas análises.

2.5 Análises

As características dos estudos e dos pacientes recrutados para os estudos serão resumidas nas tabelas descritivas. A proporção de pacientes recebendo corticoides pós-randomização e que receberam mais/segundas doses de terapia anti-IL-6 serão reportados.

As análises primárias serão baseadas na variância inversa ponderada da meta-análise dos efeitos globais e dos subgrupos. Quantificaremos as inconsistências nos efeitos entre a heterogeneidade dos estudos usando estatísticas I². Reportaremos valores de p precisos e não utilizaremos um limiar para significância estatística.

Faremos duas comparações principais:

- anti-IL-6 + cuidado padrão/placebo com ou sem corticoides vs. padrão do cuidado/placebo com ou sem corticoides;
- anti-IL-6 vs. corticoides.

Os estudos fatoriais de anti-IL-6 e corticoides contribuirão com todos os participantes para a primeira comparação e metade dos seus participantes para a segunda comparação.

Meta-análises de efeitos aleatórios (com probabilidade máxima restrita [REML] estimam a heterogeneidade (6) e ajuste de Hartung- Knapp) serão reportadas como análise de sensibilidade para o desfecho primário da mortalidade global, no texto do trabalho, mas não nas plotagens floresta ou tabelas de resultados (7,8). As meta-análises de efeitos aleatórios estimam o efeito de tratamento mediano nos estudos baseados na premissa de que o verdadeiro efeito do tratamento varia entre estudos. O intervalo de confiança para essa média reflete a imprecisão na estimativa entre a média e a quantidade estimada de variância entre estudos. O último está sujeito à variação de amostragem considerável quando não há muitos estudos, portanto o efeito de tratamento médio estimado usando a meta-análise de efeitos aleatórios pode não ser estimado com precisão, mesmo quando os efeitos do tratamento são estimados com precisão dentro de cada estudo individual.

A evidência para os efeitos de subgrupos será quantificada pelas proporções de *odds ratios* comparando os efeitos nos subgrupos e a interação dos valores de p correspondentes. As comparações entre os subgrupos definidos por características do estudo serão feitas usando a meta-regressão de efeitos aleatórios (abordagem “entre os estudos”). A interpretação dos resultados da meta-regressão será cautelosa, pois existe o potencial de se confundir por conta de outras características do estudo. As comparações entre subgrupos definidos pelas características dos pacientes (por exemplo, idade e gênero) serão feitas após as recomendações de Fisher *et al.* (9), pela estimativa de índices específicos do estudo dos *odds ratios* comparando efeitos de intervenção entre os subgrupos (abordagem “dentro do estudo”) e, então, a combinação destes. Para as características que variam entre os participantes em alguns, mas não todos os estudos, utilizaremos a abordagem dentro do estudo restrita aos estudos no qual isso é possível, e compará-los com a abordagem em que os efeitos dos subgrupos são estimados em meta-análises separadas e índices de *odds ratios* derivados do efeito global em cada subgrupo. A interpretação será cautelosa, pois existe o potencial de confusão das comparações entre estudos por conta de outras características do estudo.

Para os desfechos de 90 dias, os logs de *hazard ratios* e seus erros padrão, estimados por meio da regressão de Cox, serão reportados por estudos individuais e serão meta-analisados pela ponderação da variância inversa.

2.6 Certeza da evidência

Utilizaremos a abordagem GRADE (10) para classificar a certeza de evidência para o efeito global da terapia anti-IL-6 entre os estudos incluídos para o desfecho primário (11).

3 O QUE COMPREENDE O ACORDO PARA PARTICIPAR NESSE MAP?

Os estudos que concordarem em participar desse MAP aceitarão as condições a seguir:

- Compartilhar seu protocolo com antecedência.
- Compartilhar dados resumidos em um formato pré-especificado. Esses dados serão limitados a um número pequeno de elementos acordados, incluindo aspectos-chave do desenho do estudo para informar as avaliações ROB e avaliações GRADE, um fluxograma CONSORT 2010 (veja Figura 1), características resumidas do estudo (veja Tabela 2), dados demográficos basais (veja Tabela 3), tabelas 2x2 (global e em subgrupos específicos) para a associação de intervenções com desfechos e *hazard ratios* com 95% de intervalos de confiança para desfechos de 90 dias. Dados tabulados não cegos serão analisados conforme esse protocolo.
- Concordar com um processo pré-especificado para reportar os resultados aos tomadores de decisão e submeter os resultados tabulados para publicação.

4 CONSEQUÊNCIAS PARA ESTUDOS INDIVIDUAIS

Os comitês diretores/IPs do estudo (geralmente com informações dos seus comitês de monitoramento de dados) vão considerar se devem suspender o recrutamento de pacientes em andamento (baseado no benefício, dano ou futilidade) do momento da primeira comunicação dos resultados ao IP do estudo. O manejo subsequente do estudo será a critério de cada IP do estudo e seu comitê diretor do estudo, e provavelmente será conduzido pelo número de fatores incluindo a consistência dos achados entre os estudos e da relevância percebida à questão abordada no seu estudo. Um estudo poderá optar em continuar o recrutamento da população, a intervenção ou que o sinal de eficácia diferiu de forma substancial dos dados globais tabulados. A decisão de concluir ou continuar o estudo seria comunicada ao conselho de ética de pesquisa pertinente e ao financiador do estudo com um raciocínio detalhado para a decisão tomada.

5 REPORTANDO OS RESULTADOS

Assim que as análises estiverem concluídas serão liberadas para:

- Os IPs do estudo, para compartilhar com os conselhos de ética de pesquisa conforme o caso, que supervisionam cada estudo.
- Cada patrocinador do estudo, que terá 48 horas para avaliar os resultados e discuti-los com os IPs dos outros estudos incluídos, antes de liberá-los.
- O diretor-geral da OMS, ou pessoa designada, para compartilhamento com o comitê de desenvolvimento de diretrizes.

Um trabalho reportando esses achados será preparado e submetido para publicação. O trabalho será publicado usando um título acordado pelo grupo. Todos os membros dos comitês diretores dos estudos serão incluídos como autores, em conjunto com todos os indivíduos envolvidos na condução da MAP. Um comitê de elaboração, incluindo um ou mais representantes de cada estudo, bem como os indivíduos envolvidos na condução e relatórios de MAP serão estabelecidos e seus integrantes serão listados. Uma lista de todos os contribuidores de cada estudo será fornecida como material complementar.

Figura 1. Fluxograma CONSORT 2010 (para mortalidade de 28 dias)

Forneça o máximo de informações possível

*Dados sobre o seguimento e análise não são necessários até a conclusão dos 28 dias de seguimento

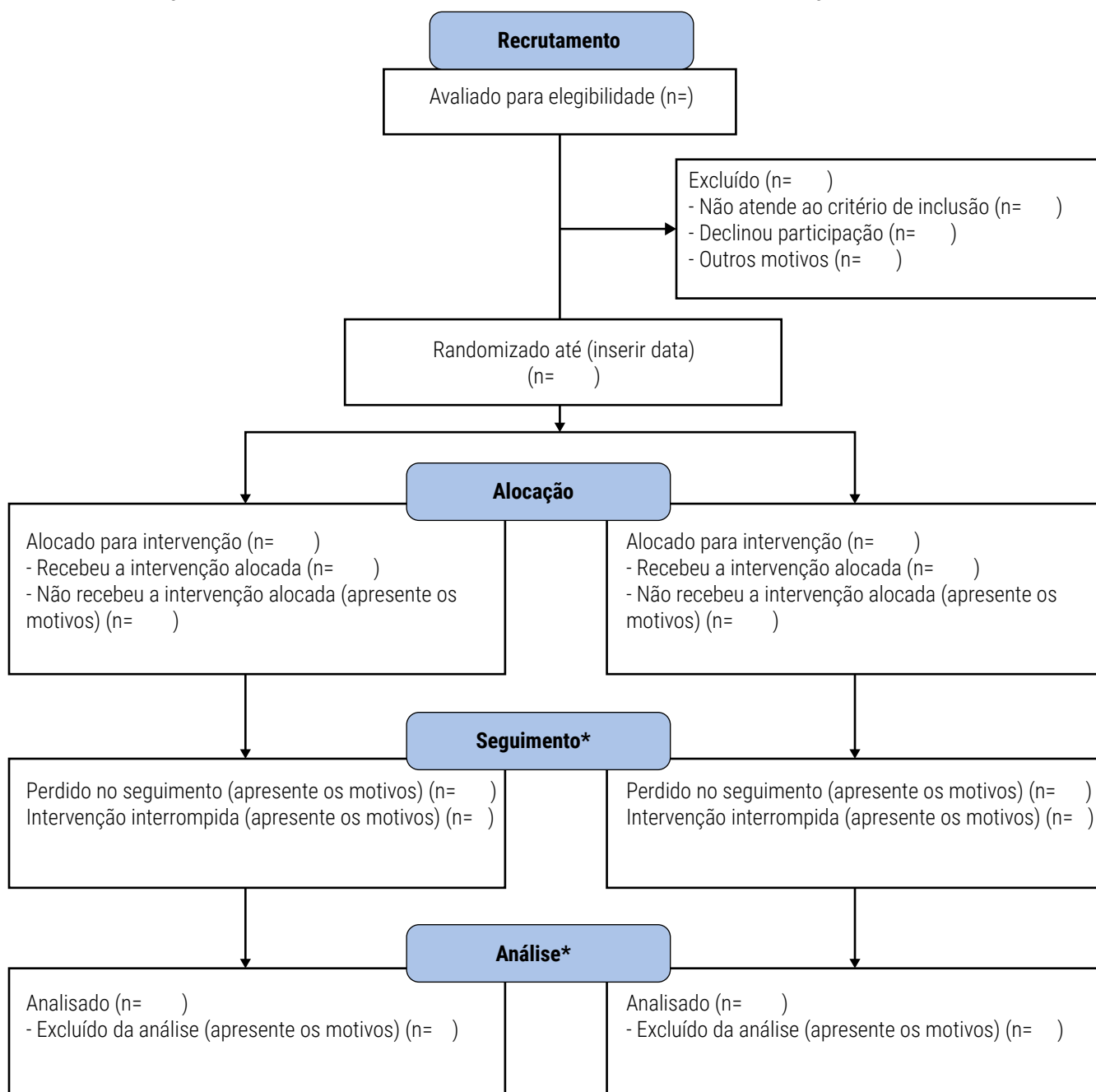


Tabela 2. Resumo das características do estudo

Descritores do estudo	Título do estudo
	Sigla do estudo
	N.º de identificação do estudo (NCT, EudraCT, ChiCTR, outro)
	Países em que o estudo foi realizado
Detalhes das intervenções	Intervenção IL-6 (nome do fármaco, dose planejada e número de doses planejadas)
	Cuidado padrão /placebo (controle)
	Tratamento(s) adicional(is) usado em ambos os braços do estudo
Detalhes do(s) investigador(es) principal(is)	
Andamento do estudo (ex.: em recrutamento; seguimento; concluído e analisado etc.)	
Detalhes do desenho do estudo	Método de geração de sequência de alocação aleatória
	Método utilizado para ocultar a alocação
	Extensão do cegamento para a intervenção atribuída
	Métodos usados para assegurar que os pacientes receberam sua intervenção alocada
	Proporção de pacientes alocados que não estão recebendo a intervenção alocada
	Desfechos disponíveis
	Método utilizado para registrar os desfechos

Tabela 3. Dados demográficos basais (formulário de coleta de dados)

		Anti-IL-6 + cuidado padrão	Cuidado padrão /placebo
Número de pacientes randomizados			
Idade média em anos (IQR)			
Desconhecido (n, %)			
Etnicidade/raça Forneça detalhes conforme registrado para seu estudo			
Desconhecido (n, %)			
Gênero	Masculino (n, %)		
	Feminino (n, %)		
	Desconhecido (n, %)		
Status de SARS-CoV-2 por PCR	+ve (n, %)		
	-ve (n, %)		
	Desconhecido (n, %)		
Nível de proteína C-reativa média (IQR) Em unidades de fornecimento			
Desconhecido (n, %)			
IL-6 média (IQR) Em unidades de fornecimento			
Desconhecido (n, %)			
Contagem média de neutrófilos (IQR) Em unidades de fornecimento			
Desconhecido (n, %)			
Contagem média de linfócitos (IQR) Em unidades de fornecimento			
Desconhecido (n, %)			

Recebimento de tratamentos adicionais no momento da randomização			
		Anti-IL-6 + cuidado padrão N (%)	Cuidado padrão / placebo N (%)
Suporte respiratório	Nenhuma oxigenioterapia complementar		
	Oxigenioterapia complementar		
	Ventilação não invasiva incluindo cânula nasal de alto fluxo (CNAF)		
	Ventilação mecânica invasiva (VMI)		
	Desconhecido		
Medicação vasoativa	Recebeu medicação vasoativa		
	Não recebeu medicação vasoativa		
	Desconhecido		
Terapia de substituição renal (TSR)	Recebeu TSR		
	Não recebeu TSR		
	Desconhecido		
Remdesivir	Recebeu remdesivir		
	Não recebeu remdesivir		
	Desconhecido		
Corticoides	Prednisona (≥ 30 mg/dia)		
	Dexametasona ($\geq 4,5$ mg/dia)		
	Hidrocortisona (≥ 30 mg/dia)		
	Outro (especificar)		
	Não recebeu corticoide		
	Desconhecido		
Plasma convalescente	Recebeu plasma convalescente		
	Não recebeu plasma convalescente		
	Desconhecido		
Anticoagulação na dose terapêutica (especifique e informe a dose mínima)	Recebeu terapia anticoagulante		
	Não recebeu terapia anticoagulante		
	Desconhecido		
Outro (ex.: colchicina; especifique)	Recebeu		
	Não recebeu		
	Desconhecido		

6 LOGÍSTICA, MANEJO E COORDENAÇÃO

Os dados serão transferidos a um repositório central na Organização Mundial da Saúde com segurança para análises estatísticas.

7 STATUS

- Registros de estudos incluindo www.clinicaltrials.gov; pesquisa mais recente concluída no dia 18 de novembro de 2020.
- Contato de IPs: em andamento.
- Reuniões dos IPs do estudo: semanalmente de 23 de novembro até 21 de dezembro de 2020; e de 4 de janeiro de 2021 até o final deste protocolo.

REFERÊNCIAS

1. Seidler AL, Hunter KE, Cheyne S, Gherzi D, Berlin JA, Askie L. A guide to prospective meta-analysis. *BMJ*. 2019;367:l5342.
2. Thomas J, Askie LM, Berlin JA, Elliott JH, Gherzi D, Simmonds M, et al. Chapter 22: Prospective approaches to accumulating evidence. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpson M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (version 6.1); 2020 (<http://www.training.cochrane.org/handbook>). doi:10.1002/9781119536604.ch22
3. The WHO Rapid Evidence Appraisal for covid-19 Therapies (REACT) Working Group. [O Grupo de Trabalho de Avaliação de Evidência Rápida da OMS para Terapias de covid-19 (REACT).] Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with covid-19: a meta- analysis. [Associação entre a administração dos corticoides sistêmicos e mortalidade entre pacientes graves com covid-19: uma meta-análise.] *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341.
4. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
5. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
6. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods*. 2019;10(1):83-98.
7. Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. Demystifying fixed and random effects meta-analysis. *Evid Based Ment Health*. 2014;17(2):53-57.
8. Serghiou S, Goodman SN. Random-effects meta-analysis: summarizing evidence with caveats. *JAMA*. 2019;321(3):301-302.
9. Fisher DJ, Carpenter JR, Morris TP, Freeman SC, Tierney JF. Meta-analytical methods to identify who benefits most from treatments: daft, deluded, or deft approach? *BMJ*. 2017;356:j573.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
11. Zhang Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Yepes-Núñez JJ, Akl EA, Hazlewood G, et al. GRADE Guidelines: 19. assessing the certainty of evidence in the importance of outcomes or values and preferences-risk of bias and indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:94-104.

© Organização Pan-Americana da Saúde 2021.

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0022