

TERAPIA ANTI-IL-6 NA SEPSE: POTENCIAL PAPEL DO TOCILIZUMABE NO CONTROLE DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

ANTI-IL-6 THERAPY IN SEPSIS: POTENTIAL ROLE OF TOCILIZUMAB IN CONTROLLING THE INFLAMMATORY RESPONSE

TERAPIA ANTI-IL-6 EN LA SEPSIS: PAPEL POTENCIAL DE TOCILIZUMAB EN EL CONTROL DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Fabrício Silva Pessoa¹
Ana Clara da Cunha e Cruz Cordeiro²
Rennan Michel Wladyka Les³
Lucas Manrique Rodrigues⁴
Mariana Gonçalves de Araújo⁵
Denise Francisca dos Santos⁶

RESUMO: A sepse grave é uma condição de alta mortalidade, caracterizada por resposta inflamatória desregulada e liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, dentre as quais a interleucina-6 (IL-6) exerce papel central. Nesse contexto, o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-6R, tem sido estudado como estratégia adjuvant no manejo da sepse, visando modular a resposta inflamatória e reduzir a disfunção orgânica. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, o impacto do tocilizumabe na sepse, com ênfase em seus efeitos imunomoduladores e nos desfechos clínicos associados. A busca foi realizada no mês de abril de 2025, nas bases US National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library, MEDLINE e Embase. Foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os Medical Subject Headings (MeSH), em combinação com os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos estudos publicados entre 2018 e 2025, em inglês, disponíveis na íntegra e que abordassem o uso do tocilizumabe em sepse grave. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, seis estudos compuseram a amostra final, sendo quatro clínicos e dois experimentais em modelos animais. Os resultados mostraram que o tocilizumabe promoveu redução de citocinas inflamatórias, melhora hemodinâmica, preservação tecidual e maior sobrevida em diferentes contextos clínicos e pré-clínicos. Conclui-se que o bloqueio de IL-6 com tocilizumabe representa uma alternativa promissora para o manejo da sepse grave, embora a evidência atual ainda careça de ensaios clínicos robustos para validar sua eficácia e segurança em larga escala.

219

Palavras-chave: Sepse grave. Interleucina-6. Tocilizumabe.

¹Discente, Mestre em Biologia Microbiana pelo Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

²Discente, Graduada em Medicina pela PUC Goiás.

³Discente, Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

⁴Discente, Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

⁵Discente, Graduada em Medicina pela Universidade de Uberaba (UNIUBE).

⁶Discente, Graduada em Medicina pela Universidade Ceuma.

ABSTRACT: Severe sepsis is a high-mortality condition characterized by a dysregulated inflammatory response and excessive release of pro-inflammatory cytokines, among which interleukin-6 (IL-6) plays a central role. In this context, tocilizumab, an anti-IL-6R monoclonal antibody, has been studied as an adjunctive strategy in the management of sepsis, aiming to modulate the inflammatory response and reduce organ dysfunction. This study aimed to analyze, through an integrative literature review, the impact of tocilizumab on sepsis, with an emphasis on its immunomodulatory effects and associated clinical outcomes. The search was conducted in April 2025 in the US National Library of Medicine (PubMed), Cochrane Library, MEDLINE, and Embase databases. The Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH) were used, in combination with the Boolean operators AND and OR. Studies published between 2018 and 2025, in English, available in full, and addressing the use of tocilizumab in severe sepsis were included. After applying the eligibility criteria, six studies comprised the final sample: four clinical studies and two experimental studies in animal models. The results showed that tocilizumab promoted a reduction in inflammatory cytokines, improved hemodynamics, tissue preservation, and increased survival in different clinical and preclinical settings. It is concluded that IL-6 blockade with tocilizumab represents a promising alternative for the management of severe sepsis, although current evidence still lacks robust clinical trials to validate its efficacy and safety on a large scale.

Keywords: Severe sepsis. Interleukin-6. Tocilizumab.

RESUMEN: La sepsis grave es una afección de alta mortalidad caracterizada por una respuesta inflamatoria desregulada y una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias, entre las que la interleucina-6 (IL-6) desempeña un papel central. En este contexto, tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-6R, se ha estudiado como una estrategia adyuvante en el manejo de la sepsis, con el objetivo de modular la respuesta inflamatoria y reducir la disfunción orgánica. Este estudio tuvo como objetivo analizar, a través de una revisión integrativa de la literatura, el impacto de tocilizumab en la sepsis, con énfasis en sus efectos inmunomoduladores y los resultados clínicos asociados. La búsqueda se realizó en abril de 2025 en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (PubMed), la Biblioteca Cochrane, MEDLINE y Embase. Se utilizaron los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y los Encabezados de Temas Médicos (MeSH), en combinación con los operadores booleanos AND y OR. Se incluyeron estudios publicados entre 2018 y 2025, en inglés, disponibles en su totalidad, que abordaran el uso de tocilizumab en la sepsis grave. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, la muestra final constó de seis estudios: cuatro estudios clínicos y dos estudios experimentales en modelos animales. Los resultados mostraron que tocilizumab promovió una reducción de las citocinas inflamatorias, mejoró la hemodinámica, la preservación tisular y aumentó la supervivencia en diferentes entornos clínicos y preclínicos. Se concluye que el bloqueo de IL-6 con tocilizumab representa una alternativa prometedora para el manejo de la sepsis grave, aunque la evidencia actual aún carece de ensayos clínicos sólidos que validen su eficacia y seguridad a gran escala.

220

Palabras clave: Sepsis grave. Interleucina-6. Tocilizumab.

INTRODUÇÃO

A sepse é definida como uma disfunção orgânica potencialmente fatal decorrente de uma resposta imune do hospedeiro desregulada à infecção. Essa síndrome complexa afeta

aproximadamente 49 milhões de pessoas por ano e causa cerca de 11 milhões de óbitos, representando quase um quinto das mortes globais (Singer et al., 2016; Varga et al., 2025).

Do ponto de vista fisiopatológico, a sepse envolve a detecção de padrões moleculares associados a patógenos e a dano (PAMPs e DAMPs) por receptores Toll like em células apresentadoras de抗ígenos, ativando a translocação nuclear do fator NF κB e a síntese de citocinas pró inflamatórias como IL 1, IL 6 e IL 8. Esse “despertar” do sistema imune inicia cascadas complementares e de coagulação e é acompanhado por respostas anti inflamatórias compensatórias, gerando fenótipos imunológicos heterogêneos e desafiando o diagnóstico e o tratamento (Jarczak et al., 2021; Hotchkiss et al., 2013).

A interleucina 6 (IL 6) é um mediador pleiotrópico liberado rapidamente em resposta a infecções e lesões. Ela induz a produção hepática de proteínas de fase aguda, estimula a hematopoiese e modula a diferenciação de linfócitos T e B. Embora seus níveis basais e a depuração em 96 horas não se correlacionem fortemente com a mortalidade, estudos mostram que a curva temporal da IL 6 apresenta poder discriminatório moderado para prever mortalidade quando combinada com outros marcadores, e sua produção contínua está associada a estados inflamatórios crônicos (Tanaka & Kishimoto, 2014; Varga et al., 2025).

Evidências genéticas apoiam a hipótese de que o bloqueio da via da IL 6 pode ser benéfico na sepse. Uma randomização mendeliana com variantes do gene IL6R associadas à diminuição da sinalização mostrou redução do risco de sepse (OR 0,80) e da mortalidade em 28 dias (OR 0,74), sugerindo que inibidores do receptor podem diminuir a incidência e a severidade do quadro (Hamilton et al., 2023; Varga et al., 2025).

Considerando a centralidade da IL 6 na sepse, os dados genéticos sugerindo benefício do bloqueio do IL 6R e a experiência prévia com o tocilizumabe em outras síndromes inflamatórias, torna-se relevante avaliar se essa terapia pode modular de forma segura a resposta inflamatória e melhorar os desfechos de pacientes sépticos.

Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo conduzir uma revisão integrativa da literatura publicada entre 2018 e 2025 sobre o uso do tocilizumabe na sepse, visando elucidar sua eficácia e as melhores condições de uso (Hamilton et al., 2023; Varga et al., 2025).

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com base no método de Whittemore e Knafl, que permite a análise de estudos com diferentes delineamentos sobre a modulação da

resposta inflamatória na sepse por meio da terapia anti-IL-6. A pergunta norteadora foi: “Qual o papel da terapia anti-IL-6, especificamente o tocilizumabe, na modulação da resposta inflamatória na sepse?”.

A busca foi realizada em julho de 2025 nas bases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS e SciELO) e Google Scholar. Foram usados descritores em português e inglês, como “sepse”, “sepsis”, “tocilizumab”, “anti-IL-6” e “interleukin-6 receptor antagonist”, combinados com os operadores booleanos AND e OR. Um exemplo de string utilizada foi: (“sepsis” OR “sepse”) AND (“tocilizumab” OR “anti IL 6” OR “IL 6 receptor antagonist”) AND (trial OR cohort OR “case series”).

Foram incluídos estudos originais publicados entre 2018 e 25 de julho de 2025, em português, inglês ou espanhol, com delineamentos experimentais em modelo animal, ensaios clínicos, coortes ou séries de casos. Foram excluídas revisões, editoriais, estudos voltados exclusivamente à COVID-19 ou à síndrome respiratória aguda, além de duplicatas.

A seleção foi feita por dois revisores independentes, com aplicação do modelo PRISMA 2020. Dos 68 registros identificados, 58 foram triados após remoção de duplicatas, resultando em 10 artigos avaliados na íntegra, dos quais seis compuseram a síntese final.

222

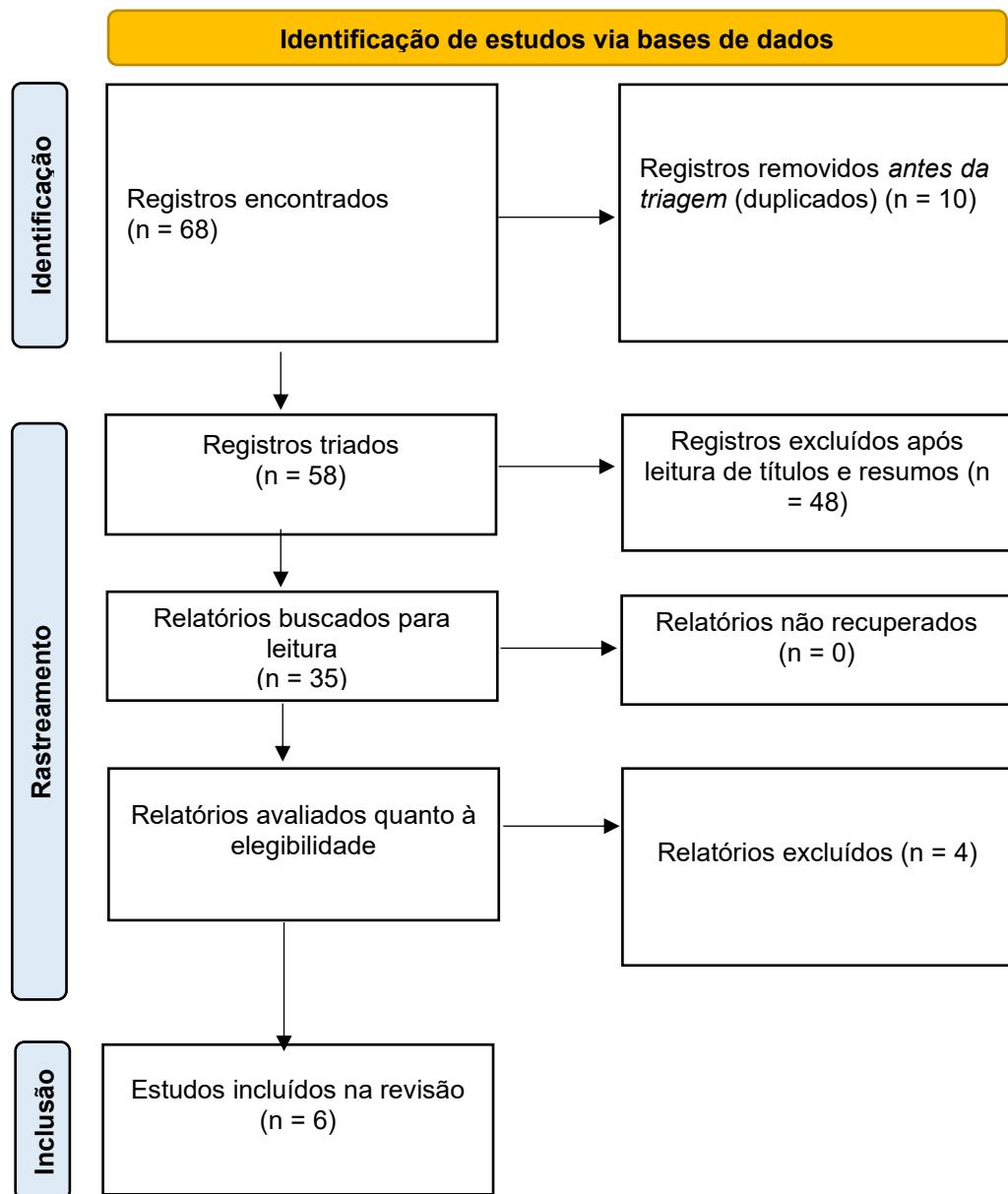
RESULTADOS

A triagem dos artigos seguiu três etapas: leitura dos títulos, dos resumos e dos textos na íntegra. Os estudos selecionados foram organizados em uma planilha do Microsoft Excel®, contendo autor, ano, país, tipo de estudo, amostra, intervenção e principais achados. A busca nas bases de dados, realizada em julho de 2025, resultou em um total de 68 registros.

Após a remoção de 10 duplicatas, 58 artigos foram submetidos à leitura dos títulos e resumos. Desses, 10 foram selecionados para leitura na íntegra e, ao final do processo, seis artigos atenderam plenamente aos critérios de inclusão e compuseram a amostra final desta revisão integrativa.

A seleção foi realizada com base nos critérios metodológicos previamente estabelecidos, considerando apenas os estudos que apresentavam relação direta entre o uso do tocilizumabe (ou outros antagonistas do receptor de IL-6) e a resposta inflamatória na sepse. A inclusão foi feita a partir da análise completa dos textos, assegurando que todos os artigos estivessem alinhados com a proposta da revisão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Fonte: PESSOA FS; CORDEIRO ACCC; LES RM; RODRIGUES LM; ARAÚJO MG; SANTOS DF, 2025.

Seis estudos atenderam aos critérios de elegibilidade desta revisão, sendo quatro estudos clínicos em humanos e dois experimentais com modelos animais. Dentre os estudos clínicos, uma série de casos prospectiva descreveu 13 crianças com choque séptico refratário tratadas com tocilizumabe, apresentando redução dos níveis de interleucina 6, melhora rápida da perfusão e taxa de sobrevida de 92,3%, com duração mediana do choque de 5,5 dias.

Dois estudos retrospectivos multicêntricos avaliaram crianças com sepse grave: em uma coorte de 54 pacientes, o grupo tratado com tocilizumabe apresentou menor mortalidade (14,2

% versus 54,5 %, $p = 0,03$), sem eventos adversos relevantes; no outro estudo, quatro de sete pacientes neutropênicos febris tratados sobreviveram, enquanto dois dos três não tratados evoluíram para óbito. Um estudo de randomização mendeliana também demonstrou que variantes do IL6R associadas à menor sinalização da IL-6 se correlacionaram com menor risco de sepse e mortalidade, sugerindo benefício potencial da inibição do receptor.

Nos estudos experimentais, Tavaci et al. utilizaram o modelo de ligadura e punção cecal em ratos e observaram pico precoce de IL-6, seguido por lesão pulmonar e renal. A administração de tocilizumabe 10 horas após a indução da sepse aumentou significativamente a sobrevida em comparação ao grupo não tratado, sendo mais eficaz que doses administradas 1 ou 16 horas após o insulto. Outro modelo experimental de sepse pulmonar demonstrou que uma dose única de tocilizumabe (4 mg/kg) reduziu em 80% a mortalidade em 15 dias e atenuou lesões pulmonares e o estresse oxidativo.

Em contrapartida, um estudo em camundongos testou a co-inibição de IL-6 e PD-1, observando melhora histológica, mas sem redução estatisticamente significativa da mortalidade, o que sugere que a preservação tecidual nem sempre se traduz em ganho de sobrevida.

224

DISCUSSÃO

A convergência de evidências clínicas e translacionais sugere que o bloqueio do receptor de IL-6 pode atenuar a resposta inflamatória desregulada da sepse e melhorar desfechos hemodinâmicos e de sobrevida, sobretudo em populações pediátricas críticas. Em coorte retrospectiva multicêntrica de crianças com sepse grave ($n=54$), o uso adjuvante de tocilizumabe associou-se a menor mortalidade (14,2% vs. 54,5%; $p=0,03$) sem aumento de eventos adversos, sinalizando benefício clínico potencial quando administrado de forma protocolizada ao lado do tratamento padrão (LEE et al., 2025a). Esses achados, embora observacionais, reforçam a plausibilidade biológica do bloqueio de IL-6 como modulador de risco, alinhando-se ao racional de reduzir tempestade inflamatória, disfunção endotelial e injúria de órgãos na sepse (LEE et al., 2025a).

Corroborando no extremo da gravidade, uma série prospectiva de 13 crianças com choque séptico refratário tratadas com TCZ descreveu sobrevida de 92,3%, com redução rápida da IL-6 e reversão de hipoperfusão; a duração mediana do choque foi de 5,5 dias, sem novos sinais de toxicidade relacionada ao fármaco (LEE et al., 2025b). Ainda que séries de casos

não permitam inferência causal definitiva, a consistência entre recuperação hemodinâmica, queda de biomarcadores e segurança imediata dá suporte a estudos comparativos e ensaios pragmáticos em cenários de choque refratário (LEE et al., 2025b).

Em subgrupo de pacientes pediátricos onco-hematológicos com neutropenia febril e sepse/choque séptico, um estudo retrospectivo de centro único observou que todos os pacientes tratados com TCZ se recuperaram clinicamente, ao passo que o grupo que recebeu apenas o cuidado padrão apresentou mortalidade mais alta; a introdução do TCZ coincidiu com melhora laboratorial e hemodinâmica sem toxicidades inesperadas (CHEN et al., 2024). Embora o n pequeno imponha cautela, o dado é clinicamente relevante porque esses pacientes têm reserva imune reduzida e risco basal elevado, tornando qualquer sinal de eficácia/safety particularmente significativo (CHEN et al., 2024).

Do ponto de vista de evidência causal genética, uma análise de randomização mendeliana de larga escala demonstrou que variantes de IL6R associadas a menor sinalização de IL-6 se correlacionam a menor risco de sepse ($OR=0,80$; $IC95\% 0,66-0,96$ por unidade de redução log-CRP) e efeitos maiores conforme a gravidade, incluindo menor probabilidade de admissão em terapia intensiva por sepse ($OR=0,48$; $IC95\% 0,30-0,78$) e menor morte em UTI por sepse ($OR=0,37$; $IC95\% 0,14-0,98$), sustentando a hipótese de benefício do bloqueio de IL-6 em sepse (HAMILTON et al., 2023). Mesmo não sendo ensaio clínico, a estratégia instrumental com variantes de IL6R fornece suporte mecanístico e reduz vieses de confusão típicos de estudos observacionais (HAMILTON et al., 2023).

225

Os achados clínicos são coerentes com dados experimentais. Em modelo de ligadura e punção cecal (CLP), o tocilizumabe reduziu injúria pulmonar e renal, estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias, melhorando a sobrevida dos animais; a eficácia foi particularmente notável quando a administração ocorreu cerca de 10 horas após a indução da sepse — tempo que coincide com o pico de IL-6 — sugerindo uma janela terapêutica na qual o bloqueio de IL-6 maximiza benefício (IBRAHIM et al., 2020). Em outro estudo, o TCZ atenuou a lesão pulmonar aguda associada à sepse via eixo S100A12/NLRP3, com melhora de escore histológico pulmonar, queda de W/D pulmonar, redução de IL-6/TNF- α e elevação de IL-10 e SOD, além de impacto favorável em sobrevida ao longo de 15 dias (ZHU et al., 2023).

Em conjunto, esses dados pré-clínicos ajudam a explicar os ganhos hemodinâmicos e de perfusão observados em humanos, especialmente quando a droga é introduzida no momento fisiopatológico mais adequado (IBRAHIM et al., 2020; ZHU et al., 2023).

Importa reconhecer limites e nuances. Primeiro, a maior parte da evidência em crianças ainda é composta por coortes retrospectivas e séries de casos, vulneráveis a confusão por gravidade, indicação e co-intervenções (vasoativos, corticosteroides, imunoglobulinas). Por isso, a magnitude do efeito (por exemplo, a diferença de mortalidade 14,2% vs. 54,5%) deve ser interpretada como sinal e não como estimativa definitiva de eficácia (LEE et al., 2025a).

Segundo, o timing parece crítico: a curva temporal de IL-6 e os dados de CLP sugerem maior benefício quando o bloqueio ocorre após a ascensão inflamatória inicial, evitando tanto o “sub-tratamento” (tarde demais) quanto a imunossupressão muito precoce (IBRAHIM et al., 2020). Terceiro, em condições de imunossupressão profunda, como neutropenia febril, a decisão deve balancear controle da inflamação e risco infecioso adicional; até aqui, a pequena série disponível indica perfil de segurança aceitável com desfechos clínicos favoráveis (CHEN et al., 2024).

Por fim, do ponto de vista de translação, a triangulação entre observacionais pediátricos, série prospectiva com choque refratário, coerência biológica de modelos animais e instrumentação genética fortalece a hipótese de que IL-6 é um alvo terapêutico viável na sepse. O próximo passo lógico é um ensaio clínico randomizado com estratificação por biomarcadores (níveis de IL-6/CRP), janela de administração bem definida e desfechos clínicos “hard” (mortalidade, dias sem vasopressor, falência orgânica), para quantificar o benefício incremental do TCZ sobre o padrão de cuidado (HAMILTON et al., 2023; LEE et al., 2025a; LEE et al., 2025b).

226

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão indicam que o bloqueio do receptor de IL-6 com tocilizumabe exerce efeitos imunomoduladores relevantes na sepse grave, associados à melhora hemodinâmica, redução de mediadores inflamatórios e aumento da sobrevida em diferentes contextos clínicos e experimentais.

Embora os resultados sejam promissores, a evidência atual ainda se baseia majoritariamente em coortes retrospectivas, séries de casos e modelos animais, o que reforça a necessidade de ensaios clínicos robustos. Assim, o tocilizumabe se apresenta como uma estratégia terapêutica potencial, mas que deve ser consolidada por estudos futuros antes de ser incorporada de forma ampla ao manejo da sepse.

REFERÊNCIAS

- HAMILTON, Fergus W. et al. Therapeutic potential of IL6R blockade for the treatment of sepsis and sepsis-related death: a Mendelian randomisation study. *PLoS Medicine*, v. 20, n. 1, e1004174, 2023.
- HOTCHKISS, Richard S.; MONNERET, Guillaume; PAYEN, Didier. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 3, p. 260-268, 2013.
- JARCZAK, Daniel; KLENKE, Christian; NIERHAUS, Axel. Sepsis – pathophysiology and therapeutic concepts. *Frontiers in Medicine*, v. 8, p. 628302, 2021.
- SINGER, Mervyn et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.
- TANAKA, Toshio; KISHIMOTO, Tadamitsu. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunology Research*, v. 2, n. 4, p. 288-294, 2014.
- VARGA, Nikolett I. et al. IL-6 baseline values and dynamic changes in predicting sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis. *Biomolecules*, v. 15, n. 3, p. 407, 2025.
- CHEN, Hsin-Yu et al. Outcome of tocilizumab treatment in febrile neutropenic children with severe sepsis/septic shock in a single-center retrospective case series. *Cancers*, Basel, v. 16, n. 8, p. 1512, 2024.
- IBRAHIM, Yasmin F. et al. Tocilizumab attenuates acute lung and kidney injuries in a rat model of sepsis induced by cecal ligation and puncture. *Inflammopharmacology*, Basel, v. 28, n. 4, p. 1231-1243, 2020.
- LEE, Chun-Yuan et al. Tocilizumab improves hemodynamics and reduces vasopressor requirements in pediatric refractory septic shock: a prospective case series. *Critical Care*, London, 2025. (ahead of print).
- LEE, Chun-Yuan et al. IL-6 receptor blockade as an adjunct in pediatric sepsis: a multicenter retrospective cohort study. *Cells*, Basel, v. 14, n. 11, p. 923, 2025.
- ZHU, Jing et al. Tocilizumab attenuates acute lung injury in rats with sepsis by regulating the S100A12/NLRP3 axis. *American Journal of Translational Research*, Madison, v. 15, n. 1, p. 99-113, 2023.
- WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, Oxford, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 9 abr. 2025.