

## **Covid-19: o papel das Citocinas IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ na resposta inflamatória**

### **Covid-19: the role of IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$ Cytokines in the inflammatory response**

DOI:10.34119/bjhrv6n1-021

Recebimento dos originais: 04/12/2022

Aceitação para publicação: 04/01/2023

#### **Tufik Oliveira Nader**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

Instituição: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

Endereço: UEMG, Unidade Passos, Avenida Juca Stockler, 1130, Belo Horizonte, Passos – MG, CEP: 37900-106

E-mail: tufikoliveiranader@gmail.com

#### **Tarik Oliveira Nader**

Graduando em Medicina pela Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

Instituição: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

Endereço: UEMG, Unidade Passos, Avenida Juca Stockler, 1130, Belo Horizonte, Passos – MG, CEP: 37900-106

E-mail: tarikoliveiranader@gmail.com

#### **Edileine Dellalibera**

Doutora em Genética pelo Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro – Recife, PE, CEP: 50100-130

E-mail: edileine.del@gmail.com

#### **Renata Dellalibera-Joviliano**

PhD em Ciências, Imunologia Básica e Aplicada

Instituição: Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)

Endereço: UEMG, Unidade Passos, Avenida Juca Stockler, 1130, Belo Horizonte, Passos – MG, CEP: 37900-106

E-mail: redellajov@gmail.com

#### **RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A COVID-19, uma patologia provada pelo novo coronavírus que surgiu em Wuhan (China), rapidamente se espalhou pelo mundo e foi declarada como pandemia, infectando milhões de pessoas. Desde então, diversos estudos clínicos estão sendo realizados com o objetivo entender os mecanismos de transmissão, a resposta imunológica e possíveis tratamentos. Nesse ínterim, descobriu-se que a mortalidade pelo vírus está diretamente relacionada com a chamada “tempestade de citocinas”, ou hipercitocinemia, uma liberação concentrada de diversos mediadores inflamatórios que ativam exageradamente as células do sistema imunológico, causando danos significativos aos tecidos e órgãos do corpo, podendo originar falência múltipla dos órgãos ou mesmo morte. Dessa forma, o controle da tempestade de citocinas nos casos graves da COVID-19 pode diminuir a mortalidade e aumentar a taxa de

sobrevivência, indicando a necessidade de maiores pesquisas acerca dessa temática. **OBJETIVO:** Traçar o perfil das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF-  $\alpha$  na resposta inflamatória ao COVID-19. **MÉTODOS:** Neste estudo, realizou-se uma revisão bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura, utilizando como fonte de dados catalogados no PubMed, SciELO, Periódicos Capes. COVID-19, citocinas, inflamação, SARS-CoV-2, TNF-  $\alpha$  foram unitermos, com publicações nos últimos 4 anos. Os filtros da busca bibliográfica foram definidos para trabalhos de língua inglesa, publicados a partir do ano de 2019 e com o texto completo disponível, sendo encontrados 2069 artigos. A seguir, a partir dos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos e a leitura subsequente dos títulos, resumos e trabalhos na íntegra, incluiu-se, nessa revisão, um total de 47 artigos. **RESULTADOS:** Dos 20 estudos que testaram a concentração sérica de TNF- $\alpha$ , 14 encontraram uma diferença estatística entre os grupos do estudo, associando-se os níveis da citocina com a progressão da gravidade e em concordância com o que é preconizado atualmente. Já em relação à IL-1 $\beta$ , dos 14 estudos que testaram sua concentração sérica, 11 trabalhos explicitaram que não houve diferença estatística dos níveis da citocina entre os grupos de gravidade, encontrando-se relevância estatística apenas comparando-se indivíduos infectados com o grupo controle. Por fim, dos 46 trabalhos que testaram a concentração sérica de IL-6, todos os 46 encontraram uma diferença estatística entre os grupos do estudo, associando-se os níveis da citocina com a progressão da gravidade. Além disso, 29 dentre esses especificaram que, na análise multivariada, os níveis séricos de IL-6 mostraram-se bons preditores de gravidade e de mortalidade da COVID-19. **CONCLUSÃO:** Depreende-se que o TNF- $\alpha$ , a IL-1 $\beta$  e, principalmente, a IL-6, têm grande relevância na progressão da forma severa da doença, já que estão diretamente relacionados à tempestade de citocinas e um quadro de hiperinflamação.

**Palavras-chave:** COVID-19, citocinas, inflamação, SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** COVID-19, a pathology proven by the new coronavirus that emerged in Wuhan (China), quickly spread around the world and was declared a pandemic, infecting millions of people. Since then, several clinical studies have been conducted with the aim of understanding the mechanisms of transmission, the immune response, and possible treatments. In the meantime, it has been discovered that mortality from the virus is directly related to the so-called "cytokine storm", or hypercytokemia, a concentrated release of various inflammatory mediators that overactivate the cells of the immune system, causing significant damage to the body's tissues and organs, possibly leading to multiple organ failure or even death. Thus, controlling the cytokine storm in severe cases of COVID-19 may decrease mortality and increase survival rates, indicating the need for further research on this topic. **OBJECTIVE:** To profile the pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, and TNF-  $\alpha$  in the inflammatory response to COVID-19. **METHODS:** In this study, we conducted a literature review of the integrative literature review type, using as a source of data catalogued in PubMed, SciELO, Periódicos Capes. COVID-19, cytokines, inflammation, SARS-CoV-2, TNF-  $\alpha$  were uniterms, with publications in the last 4 years. The filters of the literature search were set to English language papers, published from the year 2019 and with full text available, being found 2069 articles. Then, based on the pre-defined inclusion and exclusion criteria and the subsequent reading of the titles, abstracts, and full papers, a total of 47 articles were included in this review. **RESULTS:** Of the 20 studies that tested serum TNF- $\alpha$  concentration, 14 found a statistical difference between study groups, associating cytokine levels with the progression of severity and in agreement with what is currently recommended. As for IL-1 $\beta$ , of the 14 studies that tested its serum concentration, 11 studies found no statistical difference in cytokine levels between the severity groups, finding statistical relevance only when comparing infected

individuals with the control group. Finally, of the 46 papers that tested serum IL-6 concentration, all 46 found a statistical difference between study groups, associating cytokine levels with severity progression. Furthermore, 29 of these specified that, in multivariate analysis, serum IL-6 levels proved to be good predictors of severity and mortality in COVID-19. CONCLUSION: It is inferred that TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and especially IL-6 have great relevance in the progression of the severe form of the disease, since they are directly related to cytokine storm and a picture of hyperinflammation.

**Keywords:** COVID-19, cytokines, inflammation, SARS-CoV-2.

## 1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma patologia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, que surgiu em Wuhan, na China, e rapidamente se espalhou pelo mundo infectando milhões de pessoas, sendo declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Uma das principais causas da grande mortalidade observada nos primeiros meses da doença foi a falta de informações a respeito da fisiopatologia do vírus em questão (HONG et al., 2021), e, desde então, diversos centros médicos no mundo coletaram dados clínicos e epidemiológicos de casos relevantes, buscando-se entender os mecanismos de transmissão, a resposta imunológica e possíveis tratamentos (ZHOU et al., 2020).

Dessa forma, por meio de dados coletados, percebeu-se que mais de 80% dos indivíduos com COVID-19 eram classificados como assintomáticos ou casos leves, não necessitando de internação. Contudo, de 5% a 15% dos pacientes progrediam da forma leve para uma pneumonia viral severa e insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, seguida de um quadro de hiperinflamação associado a uma coagulopatia e falência múltipla de órgãos (CHAU et al., 2020).

A respeito da transmissão e infecção do vírus, descobriu-se que esse é transmitido por meio de gotículas de saliva ou aerossol, entrando em células epiteliais por meio da interação proteína viral Spike, também conhecida por corona, com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que funciona como um receptor (LETKO; MARZI; MUNSTER, 2020). Dessa forma, como este receptor está presente em diversos tecidos do corpo, a infecção pode ocorrer em diversas localidades (ZAIM et al., 2020). Assim, a primeira resposta contra a infecção viral é uma reação rápida e sincronizada do sistema imune inato. Nesta reação, os macrófagos desempenham um papel fundamental, uma vez que estas células são as principais produtoras de citocinas, pequenas proteínas capazes de modular a resposta celular de outras células e primariamente envolvidas na resposta imune (DINARELLO, 2000).

Nessa lógica, quando o sistema imune é capaz de produzir uma resposta imune adaptativa eficiente contra o SARS-CoV-2, o processo infeccioso é encerrado e observa-se uma grande melhora dos sintomas clínicos (PELAIA et al., 2020). Contudo, quando o organismo falha em eliminar o patógeno rapidamente, o prolongamento da resposta imune pode gerar um estado hiperinflamatório (AHMADPOOR; ROSTAING, 2020), resultando em um aumento agudo dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, uma chamada “tempestade de citocinas” (TISONCIK et al., 2012). Assim, essa produção exacerbada de citocinas gera, por consequência, uma ativação e proliferação excessiva de diversas células do sistema imune, como neutrófilos, monócitos e macrófagos, que se infiltram em grande quantidade nos tecidos pulmonares, causando danos (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017). Em virtude disso, a tempestade de citocinas é tida como um fator crítico no desenvolvimento de patologias como uma pneumonia severa, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou mesmo a falência múltipla de órgãos (HUANG et al., 2020). Em algum ponto, a tempestade de citocinas torna-se imparável, podendo levar o indivíduo à óbito (YAZDANPANA; HAMBLIN; REZAEI, 2020).

Portanto, a infecção pelo SARS-CoV-2, a resposta inflamatória e, mais especificamente, a tempestade de citocinas, representam um fator central na patogenicidade da COVID-19, uma vez que uma resposta inflamatória exacerbada ao vírus configura a causa principal de severidade e morte entre os pacientes infectados (CASTELLI; CIMINI; FERRI, 2020). Tendo em mente a importância do tópico abordado, este trabalho tem por objetivo traçar o perfil das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, participantes ativas no processo de tempestade de citocinas, na resposta inflamatória à COVID-19.

## 2 MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão integrativa da literatura, com o objetivo de avaliar o perfil de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 e suas consequências na COVID-19.

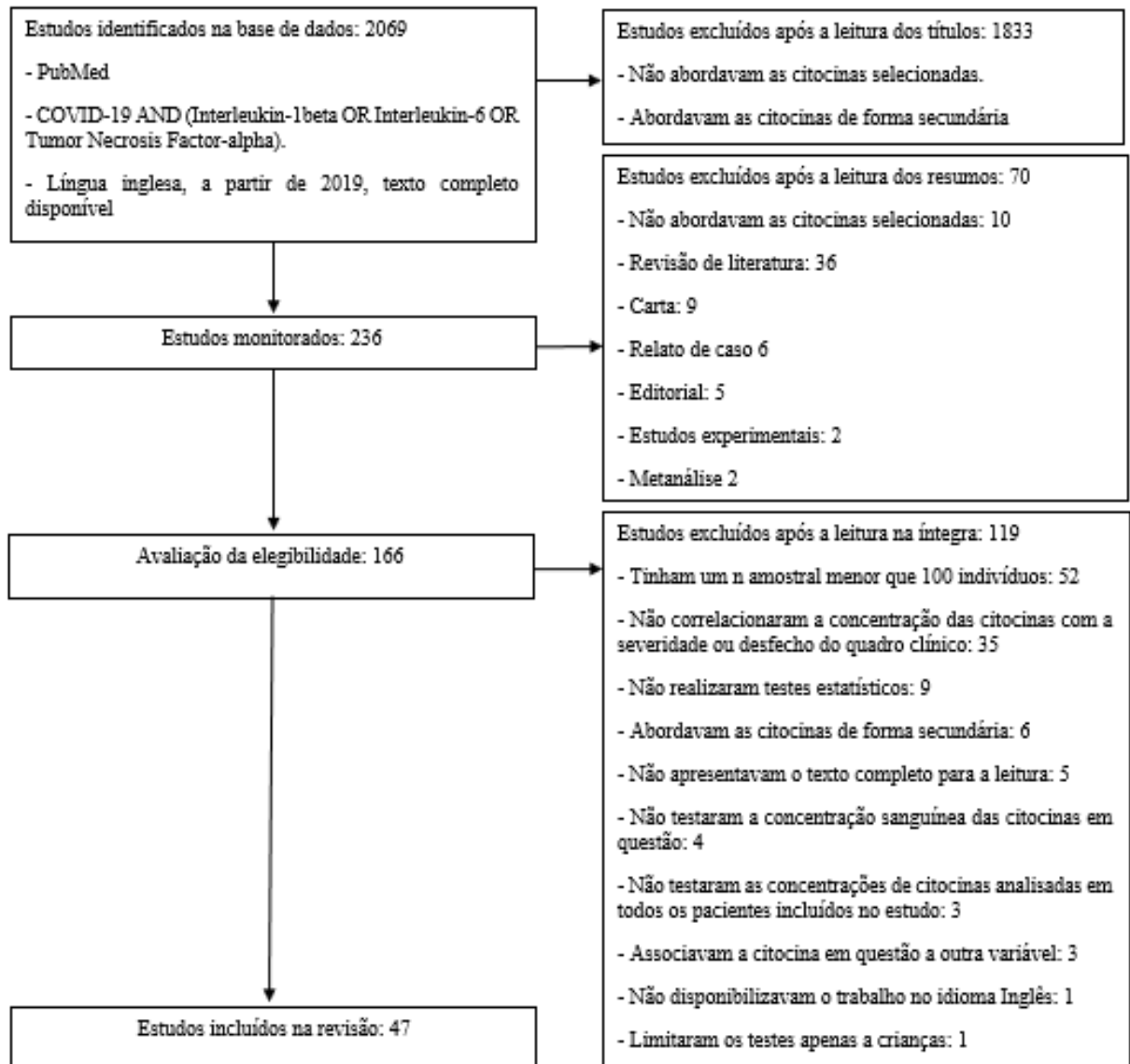
Inicialmente, definiu-se as palavras-chave e operadores booleanos para as buscas, sendo realizada, a seguir, uma pesquisa na base de dados escolhida e um registro da quantidade de trabalhos encontrados. Para a realização da presente revisão, foram escolhidos os descritores: “COVID-19”, “Interleukin-1beta”, “Interleukin-6” e “Tumor Necrosis Factor-alpha”, selecionados por meio da lista controlada de vocabulários *Descritores em Ciências da Saúde* (*DeCS*). Nesse ínterim, realizou-se a busca na base de dados *PubMed*, utilizando-se os operadores booleanos da seguinte forma: COVID-19 AND (Interleukin-1beta OR Interleukin-

6 OR Tumor Necrosis Factor-alpha). Os filtros foram definidos para trabalhos de língua inglesa, publicados a partir do ano de 2019 e com o texto completo disponível, sendo encontrados 2069 artigos.

A seguir, fez-se então uma pré-seleção a partir da leitura dos títulos, sendo excluídos aqueles que não abordavam as citocinas selecionadas ou que as abordavam de forma secundária, restando 236 trabalhos. Como continuidade, leu-se os resumos dos trabalhos pré-selecionados aplicando-se os mesmos critérios de exclusão previamente citados (não abordavam as citocinas selecionadas 10), além da exclusão dos trabalhos que eram do tipo: revisão de literatura (36), editorial (5), carta (9), estudos experimentais (2), metanálise (2), ou relato de caso (6), sendo excluídos, nessa etapa, 70 artigos. Nesse ínterim, um total de 166 trabalhos foram selecionados para avaliação de elegibilidade, constituída pela leitura na íntegra, e posterior retirada de textos que, além dos critérios supracitados (secundariza 6): não apresentavam o texto completo para a leitura (5), não disponibilizavam o trabalho no idioma Inglês (1), não correlacionaram a concentração das citocinas com a severidade ou desfecho do quadro clínico (35), associavam a citocina em questão a outra variável (3), não testaram as concentrações de citocinas analisadas em todos os pacientes incluídos no estudo (3), não testaram a concentração sanguínea das citocinas em questão (4), limitaram os testes apenas a crianças (1), não realizaram testes estatísticos (9) ou que tinham um n amostral menor que 100 indivíduos (52), sendo excluídos um total de 119 trabalhos nessa etapa.

Em suma, 47 artigos foram aprovados pelos critérios de inclusão e exclusão supracitados para serem incluídos na presente revisão. A Figura 1 identifica o fluxograma de seleção e exclusão dos estudos analisados, representando os critérios descritos na metodologia.

Figura 1 - Fluxograma mostrando o processo de seleção dos artigos incluídos na revisão



Fonte: De autoria própria

### 3 RESULTADOS

Dos 47 trabalhos incluídos na revisão, 20 testaram a concentração sérica do TNF-alfa, 14 testaram a concentração sérica da IL-1beta e 46 testaram a concentração sérica da IL-6. Dessa maneira, as características e os resultados dos estudos que compreendiam especificamente cada citocina estão descritos, separadamente, nas tabelas abaixo.

### 3.1 TNF-A

Tabela 1 – Estudos que analisaram a citocina TNF- $\alpha$

Artigo	Número de Pacientes	Tipo de pacientes	Grupos com relevância estatística	Resultado obtido
ABERS et al., 2021	175	Saudáveis, moderados, severos, críticos, falecidos	Saudável x moderado (p<0.01)  Saudável x severo (p<0.01)  Saudável x crítico (p<0.001)  Saudável x falecido (p<0.0001)  Relevância geral de severidade (p=0.194)	Níveis aumentados em pacientes infectados.  Sem diferença entre grupos de gravidade.  Sem associação com o risco de morte.
BERGAMASCHI et al., 2021	207	Saudáveis, assintomáticos, leves (Grupo 2). Moderados, graves, falecidos (Grupo 1)	Grupo 1 x Grupo 2 (p=0.00032)	Níveis anormais nos grupos hospitalizados.  Níveis aumentados no grupo grave em relação ao leve.
CABARO et al., 2021	114	Saudáveis, leves, severos	Leve x controle (p<0.0104)  Severo x controle (p=0.0077)  Leve x Severo (p>0.05)	Níveis em tendência crescente com a gravidade.  (Controles $\leq$ Leves $\leq$ Severo).
CHEN LD et al., 2020	106	Moderados, severos	Moderado x Severo (p=0.007)	Pacientes severos com concentração sérica estatisticamente maior do que pacientes moderados.
CHEN X et al., 2020	169	Leves, severos	Leves x severos (p=NS)	Concentrações de TNF- $\alpha$ em todos os pacientes com COVID-19 estavam abaixo



				de seus limiares de detecção.
DEL VALLE et al., 2020	1484	Saudáveis, infectados	Saudáveis x infectados (p<0.0001)  Predição de sobrevivência (p=0.0140)	Níveis significativamente elevados em pacientes infectados em comparação com saudáveis.  TNF- $\alpha$ foi um forte preditor independente de gravidade e sobrevivência da doença.
GONG et al., 2020	100	Leves, severos, críticos	Correlação entre TNF- $\alpha$ e severidade da doença (p=0.000)	Diferenças significativas entre pacientes leves e graves e entre pacientes leves e críticos.  Sem diferença significativa entre pacientes graves e críticos.
HAN et al., 2020	147	Saudáveis, moderados, severos, críticos	Saudável x infectado (p<0.001)  Moderado x severo (p=0.026)  Moderado x crítico (p>0.05)  Severo x crítico (p>0.05)	Pacientes infectados apresentaram níveis mais altos que indivíduos do grupo controle.  TNF- $\alpha$ não mostrou expressão aumentada junto com a gravidade da doença, e o grupo grave mostrou TNF- $\alpha$ reduzido após o tratamento.
JIA et al., 2021	149	Severos, críticos  Sobrevivente, falecidos	Severo x crítico (p<0.001)  Sobreviventes x falecidos (p<0.001)	Pacientes críticos com níveis mais altos de TNF- $\alpha$ que pacientes graves e pacientes falecidos com níveis mais altos que sobreviventes. Nível sérico de TNF- $\alpha$ era um fator de risco independente para a morte de pacientes com COVID-19 grave ou crítica.
KEDDIE et al., 2020	100	Leves e moderados, severos, críticos	Relevância geral de severidade (p $\leq$ 0.05)	TNF- $\alpha$ correlacionado à escala de severidade e nível de suporte respiratório.
LIAO et al., 2021	158	Leves, moderados, severos	Severos x leves (p < 0.05)  Severos x moderados (p < 0.05)	Níveis elevados de TNF- $\alpha$ na semana 4 foram encontrados em pacientes graves em comparação com os de pacientes leves e moderados.



LIU QQ et al., 2020	308	Moderados, severos, críticos e sobreviventes, falecidos	Moderado x severo x crítico (p<0.0001)  Sobrevivente x falecido (p<0.0001)  TNF- $\alpha$ como preditor de mortalidade (p<0.001)	Níveis de TNF- $\alpha$ significativamente mais altos e aumentaram gradualmente com a progressão da doença. Taxa de mortalidade maior em pacientes com valores anormais de TNF- $\alpha$ plasmático.
LU et al., 2021	120	Saudáveis, infectados	Saudáveis x infectados (p=0.000)	Níveis séricos de TNF- $\alpha$ em pacientes infectados eram significativamente mais altos do que indivíduos saudáveis.  TNF- $\alpha$ tem um potencial valor diagnóstico para a COVID-19, tendo o melhor efeito preditivo do estudo.
LUO et al., 2020	1018	Sobreviventes, falecidos	Sobreviventes x falecidos (p<0.001)	Casos graves de COVID-19 apresentavam níveis elevados de TNF- $\alpha$ em comparação com casos moderados.  Níveis séricos de TNF- $\alpha$ foram significativamente mais altos no grupo dos não sobreviventes do que nos sobreviventes.
LV et al., 2020	354	Leves, severos, críticos	Leves x severos x críticos (p=0.005)	Níveis de TNF- $\alpha$ foram reduzidos substancialmente em pacientes de grupos graves e críticos. Os níveis mais baixos de TNF- $\alpha$ foram observados em sujeitos de grupos críticos.
MERZA et al., 2021	122	Saudáveis, moderados, severos, recuperados	Saudáveis x moderados (p=NS)  Saudáveis x severos (p=NS)  Saudáveis x recuperados (p=NS)	A concentração de TNF- $\alpha$ no grupo controle, nos pacientes com COVID-19 moderada, nos casos graves de COVID-19, e nos indivíduos recuperados não variou significativamente.

TRIPATHY et al., 2021	160	Saudáveis, assintomáticos, leves, recuperados	Assintomático x leve (p=NS)	Níveis de TNF- $\alpha$ significativamente mais elevados em pacientes assintomáticos e com sintomas leves do que nos controles. TNF- $\alpha$ foi normalizada durante a fase de recuperação. Níveis de TNF- $\alpha$ significativamente menores em indivíduos recuperados do que em pacientes assintomáticos e levemente sintomáticos. Níveis de TNF- $\alpha$ considerados como preditivos de infecção precoce pelo vírus.
			Controle x leve (p<0.05)	
			Controle x assintomático (p<0.05)	
			Controle x recuperado (p=NS)	
			Assintomático x recuperado (p<0.05)	
			Leve x recuperado (p<0.05)	
WANG et al., 2020	108	Sobreviventes, falecidos	Sobreviventes x falecidos (p<0.001)	Níveis de TNF- $\alpha$ estavam todos significativamente aumentados em pacientes falecidos em comparação com os pacientes recuperados na admissão.  Níveis de TNF- $\alpha$ foram todos significativamente aumentados nos pacientes antes da morte, em comparação com o momento de admissão.
ZENG et al., 2020	642	Hospitalizados, recuperados, falecidos	Falecido x recuperados em fase 1 (p<0.05)	A citocina TNF- $\alpha$ mostrou uma elevação persistente nos casos fatais em todos os 3 estágios, mas, para os casos recuperados, estes níveis foram apenas ligeiramente aumentados no estágio crítico.
			Falecido x recuperados em fase 2 (p<0.05)	
			Falecido x recuperados em fase 3 (p<0.05)	

			Falecidos x recuperados total (p<0.001)	
ZHU et al., 2020	127	Severos, não severos	Severos x não severos (p= 0.495)	Os níveis de TNF- $\alpha$ não diferiram significativamente entre os pacientes severos e não severos infectados pelo SARS-CoV-2.

Fonte: De autoria própria

### 3.2 IL-1 $\beta$

Tabela 2 – Estudos que analisaram a citocina IL-1 $\beta$

Artigo	Número de Pacientes	Tipo de pacientes	Grupos com relevância estatística	Resultado obtido
ABERS et al., 2021	175	Saudáveis, moderados, severos, críticos, falecidos	Saudável x moderado (p<0.01)	Os níveis de IL-1 $\beta$ foram mais altos em pacientes com COVID-19 em comparação com os voluntários saudáveis.  Não foi encontrada diferença nos níveis de IL-1 $\beta$ nos grupos em relação à gravidade da COVID-19.
			Saudável x severo (p<0.0001)	
			Saudável x crítico (p<0.0001)	
			Saudável x falecido (p<0.001)	
			Relevância geral de severidade (p=0.621)	
BERGAMASCHI et al., 2021	207	Saudáveis, assintomáticos, leves (Grupo 2). Moderados, graves, falecidos (Grupo 1).	Grupo 1 x Grupo 2 (p=0.00039)	A IL-1 $\beta$ aumentou naqueles com doença com maior severidade e, em contraste, não houve aumento dessa citocina em pacientes assintomáticos e pacientes sintomáticos leves.
CABARO et al., 2021	114	Saudáveis, leves, severos	Leve x controle (p<0.0001)	Uma tendência crescente significativa de IL-1 $\beta$ foi observada nos três grupos (Controles $\leq$ COVID-19 Leve $\leq$ COVID-19 Severo), porém sem relevância

			Severo x controle (p=0.0065)	estatística entre os grupos leves e severos.
			Leve x Severo (p>0.05)	
CHEN LD et al., 2020	106	Moderados, severos	Moderado x Severo (p=0.829)	Sem diferença estatística entre a concentração da IL-1B entre os grupos.
DEL VALLE et al., 2020	1484	Saudáveis, infectados	Saudáveis x infectados (p=0.5279)	Os níveis de IL-1β eram em sua maioria baixos ou no limite de detecção. Assim, como foi mal detectada, a IL-1β teve apenas um valor preditivo marginal.
GONG et al., 2020	100	Leves, severos, críticos	Correlação entre IL-1B e severidade da doença (p=0.301)	Com relação à citocina IL-1β, não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre três grupos.
JIA et al., 2021	149	Severos, críticos  Sobrevivente, falecidos	Severo x crítico (p=0.288)  Sobreviventes x falecidos (p=0.027)	Não foi encontrado um aumento significativo no nível sérico de IL-1β em pacientes COVID-19 graves ou críticos. Níveis de IL-1β nos pacientes que faleceram foi menor do que o dos que sobreviveram.
KEDDIE et al., 2020	100	Leves e moderados, severos, críticos	Relevância geral de severidade (p=NS)	IL-1β não se correlacionou com medidas de gravidade da doença, presença de SDRA ou nível de suporte respiratório.
LIU QQ et al., 2020	308	Moderado, severos, críticos e sobreviventes, falecidos	Moderado x severo x crítico (p=0.812)  Sobrevivente x falecido (p=0.9006)	Nenhuma diferença significativa foi observada em IL-1β dentro de cada um dos grupos.  Tanto a concentração quanto a proporção de IL-1β não aumentou na maioria dos pacientes.
LU et al., 2021	120	Saudáveis, infectados	Saudáveis x infectados (p=0.000)	Os níveis séricos de IL-1β de pacientes infectados eram significativamente mais altos do que os de pessoas saudáveis.
ONG et al., 2021	135	Saudáveis, leves, moderados, severos	Saudável x leve (0.0008)	Os pacientes da COVID-19 tiveram inflamação crônica contínua com altos níveis de IL-1B em até 6 meses após o início do sintoma em

			Saudável x moderado (p=0.0027)	comparação com indivíduos saudáveis, independentemente da gravidade inicial da doença.
			Saudável x severo (p=0.0366)	
TRIPATHY et al., 2021	160	Saudáveis, assintomáticos, leves, recuperados	Assintomático x leve (p=NS)	Os níveis de IL-1 $\beta$ foram significativamente mais elevados tanto em pacientes assintomáticos quanto em pacientes com sintomas leves do que nos controles. Além disso, a diferença dos níveis de IL-1 $\beta$ não foi estatística entre os grupos recuperados e controle.
			Controle x leve (p<0.05)	
			Controle x assintomático (p<0.05)	
			Controle x recuperado (p=NS)	
			Assintomático x recuperado (p<0.05)	
			Leve x recuperado (p<0.05)	
WANG et al., 2020	108	Sobreviventes, falecidos	Sobreviventes x falecidos (p=0.426)	Sem diferença estatística entre a concentração IL-1 $\beta$ entre os grupos no momento de admissão.
ZENG et al., 2020	642	Hospitalizados, recuperados, falecidos	Falecido x recuperados em fase 1 e 2 (p=NS)	Para a IL-1 $\beta$ , a produção em todas as fases, tanto para os casos fatais quanto para os recuperados, estava em grande parte dentro das faixas fisiológicas, embora os níveis nos casos fatais fossem significativamente mais altos no estágio de convalescença.
			Falecido x recuperados em fase 3 de convalescença (p<0.001)	

Fonte: De autoria própria

3.3 IL-6

Tabela 3 – Estudos que analisaram a citocina IL-6

Artigo	Número de Pacientes	Tipo de pacientes	Grupos com relevância estatística	Resultado obtido
ABERS et al., 2021	175	Saudáveis, moderados, severos, críticos, falecidos	<p>Saudável x moderado (p&lt;0.0001)</p> <p>Saudável x severo (p&lt;0.0001)</p> <p>Saudável x crítico (p&lt;0.0001)</p> <p>Saudável x falecido (p&lt;0.0001)</p> <p>Moderado x falecido (p&lt;0.05)</p> <p>Severo x falecido (p&lt;0.05)</p> <p>Relevância geral de severidade (p=0.001)</p>	A IL-6 foi mais alta em todos os pacientes com COVID-19 em comparação com indivíduos saudáveis, com os níveis mais altos observados nos pacientes mais críticos.
BALFANZ et al., 2021	125	Com SDRA, sem SDRA, sobreviventes, não sobreviventes	<p>Com SDRA x sem SDRA (p=0.0001)</p> <p>Sobreviventes x não sobreviventes (p=0.02)</p>	Comparando pacientes com SDRA e não SDRA, a IL-6 era significativamente mais alta no momento da admissão hospitalar. IL-6 também foi significativamente mais alta ao comparar os não sobreviventes com os sobreviventes.
BERGAMASCHI et al., 2021	207	Saudáveis, assintomáticos, leves (Grupo 2). Moderados, graves, falecidos (Grupo 1).	Grupo 1 x Grupo 2 (p<0.0001)	<p>Os níveis anormais de IL-6 persistiram em grupos com e sem suporte de oxigênio, apesar da melhora clínica.</p> <p>A IL-6 aumentou naqueles com doenças mais graves e, em contraste, não houve</p>

				aumento de citocinas inflamatórias nos grupos assintomáticos e leves.
BONNET et al., 2021	134	Internados em UTI, não internados em UTI	Internados x não internados (p<0.001)	Níveis séricos mais elevados de IL-6 foram estatisticamente associados ao risco de formas graves da doença, e, entre estas últimas, com a morte e o início precoce de infecções secundárias.
CABARO et al., 2021	114	Saudáveis, leves, severos	Leve x controle (p<0.0001)  Severo x controle (p=0.0001)  Leve x Severo (p=0.0170)	Uma tendência crescente significativa de IL-6 foi observada nos três grupos (Controles ≤ COVID-19 leve ≤ COVID-19 severa). Níveis de IL-6 foram significativamente mais altos em pacientes com COVID-19 severa em comparação com a forma leve, com desempenho diagnóstico e prognóstico
CAI et al., 2020	298	Severos, não severos	Severos x não severos (p<0.001)	IL-6 aumentou significativamente entre os pacientes severos em relação a não severos. Resultados da regressão multivariável mostraram que a IL-6 na admissão estava significativamente associada com o aumento das chances de progredir para a forma grave.
CHEN C et al., 2020	417	Leves e moderados, severos e críticos	Leves e moderados x severos e críticos (p<0.001)	No dia da admissão, os pacientes que tiveram alta após 20 dias tiveram um nível mais alto de IL-6 do que aqueles que se recuperaram em 20 dias, sendo considerada com um preditor de gravidade da COVID-19.
CHEN J et al., 2020	648	Assintomáticos, leves, moderados, severos e críticos	Assintomáticos x leves x moderados x severos e críticos (p=0.038)	A gravidade da doença foi associada positivamente aos níveis de IL-6.
CHEN LD et al., 2020	106	Moderados, severos	Moderado x Severo (p<0.001)	A concentração sérica IL-6 foi aumentada significativamente com a severidade da COVID-19. Na análise multivariada, os níveis de IL6 foram a única



				variável explicativa independente para o índice de gravidade da doença.
CHEN X et al., 2020	169	Leves, severos	Leves x severos (p<0.001)	A IL-6 sérica estava elevada em pacientes severos, mas não em pacientes leves. Após a recuperação, a IL-6 permaneceu acima de seu nível normal. A análise de regressão logística binária indicou que a IL-6 estava significativamente associada à gravidade da COVID-19.
DEL VALLE et al., 2020	1484	Saudáveis, infectados	Saudáveis x infectados (p<0.0001)  Predição de sobrevivência (p=0.0001)	Os níveis séricos elevados de IL-6 na admissão hospitalar foram fortes preditores de gravidade e sobrevivência da doença, independentemente de outros biomarcadores de gravidade laboratoriais e clínicos.
DUCASTEL et al., 2021	160	Internados, não internados  Sobreviventes x falecidos	Internados x não internados (p<0.001)  Sobreviventes x falecidos (p<0.001)	A IL-6 aumentou com a gravidade da doença em pacientes com COVID-19 e foi associada ao aumento das necessidades de oxigênio e admissão na UTI. Análise indicou que altas concentrações de IL-6 estavam associadas a um risco significativamente maior de mortalidade.
GONG et al., 2020	100	Leves, severos, críticos	Correlação entre IL-6 e severidade da doença (p<0.001)	Os níveis de IL-6 foram significativamente diferentes entre três grupos, e os níveis de IL-6 foram significativamente associados à gravidade da doença.
HAN et al., 2020	147	Saudáveis, moderados, severos, críticos	Saudável x infectado (p<0.001)  Moderado x severo (p=0.004)  Moderado x crítico (p<0.001)	Pacientes infectados têm um nível sérico de IL-6 mais alto do que os indivíduos do grupo controle. Níveis séricos de IL-6 são significativamente mais altos no grupo crítico do que nos grupos moderados e severos. A IL-6 é preditiva da gravidade da doença e pode ser usada como preditor para o diagnóstico

			Severo x crítico (p=0.038)	de pacientes com maior risco de agravo clínico.
IFTIKHAR et al., 2021	549	Moderados, severos, críticos, sobrevivente, falecidos	Moderado x severo x crítico (p<0.001)  Sobreviventes x falecidos (p=0.001)	Os pacientes graves e críticos da doença tinham níveis séricos mais altos de IL-6, e tais níveis eram significativamente mais altos para os pacientes que faleceram.
JIA et al., 2021	149	Severos, críticos  Sobrevivente, falecidos	Severo x crítico (p<0.001)  Sobreviventes x falecidos (p<0.001)	Em comparação com os pacientes da COVID-19 severa, aqueles da COVID-19 crítica tinham níveis significativamente mais altos de IL-6. Pacientes que faleceram tiveram níveis consideravelmente mais altos de IL-6 do que aqueles que sobreviveram.
JURADO et al., 2020	584	Leves, moderados, severos	Leves x moderados x severos (p<0.001)	Na admissão, os níveis de IL-6 estavam acima das faixas de referência usuais, associados a uma maior severidade da doença. Na alta hospitalar, a IL-6 permaneceu significativamente mais alta nos casos graves em comparação com os casos leves ou moderados.
KEDDIE et al., 2020	100	Leves e moderados, severos, críticos	Relevância geral de severidade (p≤0.0001)	Os níveis de IL-6 foram fortemente correlacionados com a escala ordinal de gravidade da doença da OMS, a fração do fornecimento inspirado de oxigênio, evidências radiológicas da SDRA e o nível de suporte respiratório.
LAGUNA-GOYA et al., 2020	611	Sobreviventes x falecidos	Sobreviventes x falecidos (p<0.0001)	Os níveis de IL-6 foram significativamente aumentados em pacientes falecidos em comparação com recuperados. A análise mostrou que níveis elevados de IL-6 eram um fator de risco para mortalidade devido à COVID-19.

LI Q et al., 2020	364	Leves x moderados x severos x críticos	Leves x severos (p<0.05)  Leves x críticos (p<0.05)  Moderados x severos (p<0.05)  Moderados x críticos (p<0.05)	O aumento da IL-6 em pacientes graves e críticos foi significativo em comparação com os pacientes leves e moderados. Não houve aumento nos níveis de pacientes leves. Associou-se altos níveis de IL-6 a formas graves e críticas de COVID-19.
LI T et al., 2020	312	Não severos x severos	Não severos x severos (p=0.001)	Os níveis de IL-6 eram muito mais altos em casos graves. A regressão multivariável mostrou probabilidades crescentes de COVID-19 severa associada aos níveis de IL-6 na admissão.
LIAO et al., 2021	158	Saudáveis, infectados, leves, moderados, severos	Saudáveis x infectados (p<0.05)  Saudáveis x severos (p<0.001)  Leves x severos (p < 0.001)  Moderados x severos (p< 0.001)	Encontrou-se níveis dramaticamente elevados de IL-6 em pacientes graves em comparação com os de pacientes leves e moderados. Pacientes com lesões pulmonares persistentes mostraram níveis elevados de IL-6 em comparação com aqueles com lesões em recuperação. A análise multivariada mostrou que o nível de IL-6 na admissão foi um fator independente associado à lesão pulmonar persistente.
LIU F et al., 2020	140	Leves, severo	Leves x severos (p<0.0001)	A proporção de pacientes com níveis aumentados de IL-6 foi significativamente maior no grupo severo do que no grupo leve. Também se observou que a IL-6 poderia ser usada como um fator independente para prever a gravidade da COVID-19.
LIU QQ et al., 2020	308	Moderados, severos, críticos e sobreviventes, falecidos	Moderado x severo x crítico (p<0.0001)	A porcentagem de pacientes com IL-6 elevada aumentou com a gravidade da doença. Os níveis de IL-6 também foram duas a 20 vezes maior em pacientes que morreram

			Sobrevivente x falecido (p<0.0001)	em comparação com aqueles que se recuperaram. Além disso, a IL-6 aumentou em ambos os grupos progressivos de pacientes, moderados e graves. Na análise multivariada, níveis mais elevados de IL-6 na admissão foram associados ao aumento das chances de morte hospitalar, independentemente de outros covariáveis.
			IL-6 como preditor de mortalidade (p<0.001)	
LOPEZ-CASTANEDA et al., 2021	139	Saudáveis, não severos, severos, falecidos	Saudáveis e não severos x severos e falecidos (p=0.001)	O estudo demonstrou concentrações similares de IL-6 no grupo não severo de COVID-19 e no grupo controle, porém as concentrações de IL-6 na COVID-19 severa e no grupo de falecidos foram significativamente mais altas.
LU et al., 2021	120	Saudáveis, infectados	Saudáveis x infectados (p=0.000)	Os níveis séricos de IL-6 em pacientes da COVID-19 eram significativamente mais altos do que aqueles do grupo saudável.
LUO et al., 2020	1018	Sobreviventes, falecidos	Sobreviventes x falecidos (p<0.001)	Os níveis séricos de IL-6 eram significativamente mais altos no grupo dos não sobreviventes. IL-6 foi a citocina elevada mais significativamente entre todas, com uma boa capacidade de prever a mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID-19.
LV et al., 2020	354	Leves, severos, críticos	Leves x severos x críticos (p<0.001)	Os níveis de IL-6 estavam aumentados substancialmente em pacientes de grupos severos e críticos.
MERZA et al., 2021	122	Saudáveis, moderados, severos, recuperados	Saudáveis x moderados (p<0.05)  Saudáveis x severos (p<0.05)	A concentração sérica de IL-6 foi elevada em pacientes com COVID-19. Entretanto, não foram detectadas diferenças significativas entre controles e recuperados do grupo COVID-19, sugerindo que a gravidade da IL-6 estava positivamente

			Saudáveis x recuperados (p=NS)	correlacionada com a gravidade da COVID-19.
MUELLER et al., 2020	100	Leves, progressivos, severos	Leves x progressivos (p<0.05)  Leves x severos (p<0.05)  Progressivos x severos (p=NS)	A IL-6 foi acentuadamente elevada em pacientes que necessitavam de cuidados em nível de UTI em comparação com pacientes não UTI. Além disso, os níveis iniciais de IL-6 foram elevados em pacientes com doença progressiva, em comparação com a doença leve.
PARIMOO et al., 2021	142	Sobreviventes x não sobreviventes	Sobreviventes x não sobreviventes (p=0.007)	Observou-se que a IL-6 foi significativamente mais alta entre os não sobreviventes em comparação com o grupo de sobreviventes. Níveis mais altos de IL-6 foram significativamente associados a um resultado final adverso.
POPADIC et al., 2021	160	Sobreviventes x não sobreviventes	Sobreviventes x não sobreviventes (p<0.001)	A análise de regressão logística univariada confirmou a significância dos níveis de IL-6 na admissão à UTI, e a pontuação da tomografia de tórax. Além disso, a IL-6 na admissão à UTI foi associada independentemente com a mortalidade na análise multivariada final.
SAMUEL et al., 2020	900	Internado em UTI, sem internação.	UTI x sem internação (p=0.00001)	O grupo de pacientes da UTI teve uma maior incidência de IL-6 em comparação com o grupo de pacientes não internados. Múltiplas análises de regressão logística revelaram que a IL-6 elevada era um fator de risco associado à mortalidade.
SAYAH et al., 2021	153	Severos x não severos	Severos x não severos (p<0.0001)	A IL-6 pode constituir marcadores potenciais para avaliar formas graves e a progressão fatal da infecção pelo SARS-CoV-2.

SHENG et al., 2020	232	Moderados, severos, sobreviventes, não sobreviventes	Moderados x severos (p<0.05)  Sobreviventes x não sobreviventes (p<0.05)	A análise dos níveis de IL-6 descobriu que havia diferenças significativas entre o grupo moderado e o grupo severo, além do grupo de sobrevivência quando comparado com o grupo de não sobreviventes. Observou-se que os níveis de IL-6 podem ser indicadores significativos para uma avaliação prognóstica precoce da COVID-19
SHI et al., 2020	134	Severos, não severos	Severos x não severos (p=0.063)	O nível de IL-6 nos sobreviventes apresentou uma diminuição gradual até a faixa normal com a melhoria da condição, mas aumentou inesperadamente até um valor muito alto antes da morte no caso dos não sobreviventes.
TAN et al., 2020	142	Moderados, severos, críticos	Moderados x severos (p=NS)  Moderado x críticos (p<0.001)  Severos x críticos (p<0.01)	A IL-6 estava significativamente alterada entre sobreviventes e não sobreviventes, e foi o fator mais sensível e confiável na distinção entre sobreviventes e não sobreviventes. Além disso, a IL-6 era significativamente diferente entre pacientes críticos e pacientes moderados, mas não entre pacientes moderados e severos.
TANG et al., 2021	100	Leves, severos, críticos	Leves x severos x críticos (p<0.001)	Os níveis de IL-6 foram significativamente diferentes entre os grupos. Análises mostraram que os pacientes do grupo crítico tinham os níveis mais altos de IL-6, e aqueles do grupo leve tinham os níveis mais baixos. A IL-6 está associada à gravidade da COVID-19 e tem valor potencial no diagnóstico.
TRIPATHY et al., 2021	160	Saudáveis, assintomáticos, leves, recuperados	Assintomático x leve (p=NS)  Controle x leve (p=0.041)	Os níveis da citocina pró-inflamatória IL-6 eram significativamente mais altos tanto em pacientes assintomáticos quanto em pacientes moderadamente sintomáticos do que nos controles. Os dados

			Controle x assintomático (p=0.01)	sugerem que a IL-6 poderia ser usada como biomarcador da infecção pelo SARS-CoV-2.
			Controle x recuperado (p=NS)	
			Assintomático x recuperado (p=0.016)	
			Leve x recuperado (p=0.047)	
VENA et al., 2020	317	Sobreviventes, não sobreviventes	Sobreviventes x não sobreviventes (p=0.02)	Os níveis séricos de IL-6 estavam aumentados significativamente no grupo dos não sobreviventes em relação ao grupo dos sobreviventes.
WANG et al., 2020	108	Sobreviventes, falecidos	Sobreviventes x falecidos (p<0.001)	Os níveis de IL-6 em pacientes falecidos eram significativamente mais altos do que em pacientes recuperados. Além disso, os níveis de IL-6 aumentaram significativamente nos pacientes antes da morte, em comparação com aqueles em admissão.
YUAN et al., 2020	117	Regulares, severos, críticos	Regulares x severos e críticos (p=0.0147)	O nível sérico de IL-6 na maioria dos pacientes foi ligeiramente aumentado, enquanto o de alguns pacientes severos e críticos foi progressivamente aumentado. O nível de IL-6 em pacientes severos e críticos foi significativamente maior do que pacientes regulares.
ZENG et al., 2020	642	Hospitalizados, recuperados, falecidos	Falecido x recuperados em estágio 1 (p<0.05)  Falecido x recuperados em estágio 2 (p<0.05)	Os níveis de IL-6 foram notavelmente elevados, com casos fatais tendo uma produção mais robusta do que os casos com alta hospitalar durante todo o período de observação. A IL-6 foi considerada um fator prognóstico altamente



			Falecido x recuperados em estágio 3 de convalescença (p<0.05)	importante para a morte relacionada à COVID-19.
			Falecidos x recuperados total (p<0.001)	
ZHANG J et al., 2020	901	Comuns, severos, críticos	Comuns x severos x críticos (p<0.001)	A concentração de IL-6 foi estatisticamente diferente para os grupos comuns, severos e críticos. A observação dinâmica mostrou que as concentrações de IL-6 permaneceram relativamente mais altas entre os subgrupos críticos, mesmo quando recuperados. A concentração de IL-6 de base foi altamente preditiva de morte hospitalar para pacientes COVID-19.
ZHANG L et al., 2020	134	Sobreviventes, não sobreviventes	Sobreviventes x não sobreviventes (p=0.000)	Os indicadores inflamatórios como os níveis de IL-6 eram mais elevados no grupo não sobreviventes em comparação com o grupo dos sobreviventes, e aumentaram gradualmente com o tempo.
ZHU et al., 2020	127	Severos, não severos	Severos x não severos (p< 0.001)	O alto nível de IL-6 foi um fator de risco independente para a severidade da COVID-19. Além disso, a IL-6 de base estava positivamente correlacionada com outros parâmetros imuno-inflamatórios e a melhora dinâmica da IL-6 nos casos graves era paralela à melhora da doença.

Fonte: De autoria própria

#### 4 DISCUSSÃO

A atual conjuntura pandêmica da COVID-19 agilizou a realização de inúmeras pesquisas e testes observacionais com o intuito de entender a fisiopatologia do vírus e encontrar

preditores de gravidade eficazes da doença. Nesse ínterim, o objetivo deste trabalho foi de revisar a literatura atual a respeito do perfil de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 na COVID-19 e comparar com os resultados de diversos estudos publicados até o momento.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória secretada principalmente por macrófagos. Pertencendo à superfamília das proteínas transmembranas, o TNF- $\alpha$  medeia a resposta inflamatória do indivíduo com a principal função de realizar a imunorregulação e inibir fatores de infecção e formação de tumores (HEMMAT et al., 2021).

Em uma resposta inflamatória, níveis normais desta citocina são fundamentais para a reparação do tecido diante uma lesão aguda. Entretanto, quando a resposta é desregulada, é possível que o TNF- $\alpha$  inicie uma tempestade de citocinas, que resulta em morte celular (HIRAWAT; SAIFI; GODUGU, 2021).

No contexto de uma infecção por SARS-CoV-2, o TNF- $\alpha$  pode causar disfunções tanto nos canais de sódio epiteliais e no regulador de condutância transmembrana, responsável pelo cloreto, quanto nas barreiras epiteliais e endoteliais, ambos relacionados com um quadro de edema pulmonar (EISENHUT; SHIN, 2020).

Ademais, estudos indicam que a adesão da proteína Spike do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) aumenta a atividade da enzima conversora de TNF- $\alpha$  (TACE), processo que facilita a infecção viral na célula e libera esta citocina muito cedo no curso da doença (ROBINSON et al., 2020).

Na presente revisão, dos 20 estudos que testaram a concentração sérica de TNF- $\alpha$ , 14 encontraram uma diferença estatística entre os grupos do estudo, associando-se os níveis da citocina com a progressão da gravidade e em concordância com o que é preconizado atualmente. Contudo, 3 estudos dentre os 14 (BERGAMASCHI et al., 2021; CABARO et al., 2021; GONG et al., 2020) explicitaram que não houve diferença estatística comparando-se os grupos graves e severos, apontando para diferenças marcantes nas respostas inflamatórias muito precoces entre a doença em fase de resolução e a doença progressiva.

Já indo de encontro à atual literatura, 3 estudos (ABERS et al., 2021; HAN et al., 2020, ZHU et al., 2020) encontraram diferença estatística apenas entre o grupo controle e o grupo infectado, não correlacionando a concentração sérica de TNF- $\alpha$  com a severidade da doença ou a mortalidade. Além destes, outros 3 estudos diferiram em seus resultados: 1 encontrou níveis da citocina abaixo do limite de detecção tanto em pacientes leves como pacientes graves (CHEN X et al., 2020), 1 não encontrou qualquer diferença estatística comparando-se indivíduos controles, moderados, severos e recuperados (MERZA et al., 2021), e 1 encontrou uma

diferença estatística inversa, com níveis de TNF- $\alpha$  reduzidos substancialmente em pacientes de grupos graves e críticos (LV et al., 2020).

A interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), por sua vez, faz parte de uma família de atualmente 11 citocinas com estruturas similares. Tal família de proteínas é produzida por inúmeras células do sistema imune e atuam tanto no contexto pró-inflamatório como no anti-inflamatório (BORASCHI et al., 2011).

Esta citocina possui um papel fundamental na resposta inflamatória, mediando diversas reações. A exemplo, descobriu-se que a IL-1 $\beta$  estimula a produção e a diferenciação de linfócitos T auxiliares (CD4+) não só em Th1 como também, pela via alternativa, em Th17 (TURNER et al., 2014).

Já em uma resposta inflamatória à infecção por SARS-CoV, observa-se um aumento na produção de IL-1 $\beta$  por meio de duas vias, a proteólise da pro-IL-1 $\beta$ , uma forma precursora e inativa da citocina, e a estimulação da transcrição de mais pro-IL-1 $\beta$  (HEMMAT et al., 2021).

Em relação à primeira via, a reação de proteólise é realizada pela enzima conversora de IL-1 (ICE), ou Caspase-1. Esta enzima ativa a IL-1 $\beta$  e induz um tipo de morte celular hiperinflamatória descoberta recentemente, chamada de piroptose, que vem sendo associada, também, à infecção por coronavírus (JAMILLOUX et al., 2020).

Por fim, os níveis elevados de IL-1 $\beta$  aumentam a expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias, como o próprio TNF- $\alpha$  e IL-6, e ativam os inflamassomos, podendo contribuir para um quadro de hipercitocinemia na COVID-19 (HEMMAT et al., 2021).

Na presente revisão, dos 14 estudos que testaram a concentração sérica de IL-1 $\beta$ , apenas 1 (BERGAMASCHI et al., 2021) encontrou uma diferença estatística entre os grupos do estudo associando-se os níveis da citocina com a progressão da gravidade. A maioria, 11 trabalhos, explicitaram que não houve diferença estatística dos níveis de IL-1 $\beta$  entre os grupos de gravidade, encontrando-se relevância estatística apenas comparando-se indivíduos infectados com o grupo controle.

É válido ressaltar, além disso, um conflito de resultados encontrado dentre esses estudos. ONG et al. (2021) relatou que os pacientes da COVID-19 tiveram inflamação crônica contínua com altos níveis de IL-1 $\beta$  em até 6 meses após o início do sintoma em comparação com indivíduos saudáveis, enquanto Tripathy et al. (2021) e Zeng et al. (2020) relataram que os níveis de IL-1 $\beta$  retornaram à normalidade durante o período de recuperação, similarmente aos níveis desta citocina no grupo controle.

Por fim, outros 2 estudos diferiram em seus resultados: 1 encontrou níveis da citocina abaixo do limite de detecção (DEL VALLE et al., 2020) e 1 encontrou uma diferença estatística

inversa, com níveis de IL-1 $\beta$  estatisticamente menores em pacientes falecidos em comparação com os sobreviventes (JIA et al., 2021).

Já a interleucina 6 (IL-6) é conhecida por ter um efeito pleiotrópico, atuando em diversas reações no organismo. Além disso, tal citocina é produzida tanto por células do sistema imune, como monócitos e macrófagos, quanto por algumas células somáticas, como queratinócitos e fibroblastos (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014).

Ademais, a IL-6 atua não só em respostas pró-inflamatórias, mas também anti-inflamatórias, modulando processos como a diferenciação de células virgens em maduras e a quimiotaxia de linfócitos (SCHELLER et al., 2011).

Além disso, a interleucina 6 possui diversos efeitos biológicos tanto no sistema imune inato como no adaptativo. Dentre os efeitos no sistema imune inato, cita-se que ela estimula a produção de peptídeos antimicrobianos (PAMs) e de proteínas de fase aguda (PFA), aumenta a diferenciação de monócitos em macrófagos e modula a maturação de células dendríticas. Já em relação aos efeitos no sistema imune adaptativo, a IL-6 tem uma função essencial, já que pode regular a diferenciação de linfócitos T auxiliares (CD4+) e estimular a produção de linfócitos T citotóxicos (CD8+), além de influenciar na produção de outras citocinas (ABBASIFARD; KHORRAMDELAZAD, 2020).

Na presente revisão, dos 46 estudos que testaram a concentração sérica de IL-6, todos os 46 encontraram uma diferença estatística entre os grupos do estudo, associando-se os níveis da citocina com a progressão da gravidade e em concordância com o que é preconizado atualmente. Além disso, 29 dentre esses estudos especificaram que, na análise multivariada, os níveis séricos de IL-6 mostraram-se bons preditores de gravidade e de mortalidade da COVID-19, em concordância com a literatura atual.

## 5 CONCLUSÃO

Estudos apontam que a resposta inflamatória e fisiopatológica da COVID-19 está relacionada a diversas citocinas em seus diferentes estágios. A análise dos níveis séricos do TNF- $\alpha$  associou, em sua maioria, este parâmetro com a progressão da severidade da doença, apontando para diferenças na resposta inflamatória entre a doença resolutiva e a progressiva. Já a análise da IL-1 $\beta$  indicou, em sua maioria, que a concentração sérica dessa citocina não está correlacionada com a progressão da doença, mas que a IL-1 $\beta$  está aumentada consistentemente em todos os grupos de severidade em relação a indivíduos saudáveis. Por fim, a análise dos níveis séricos da IL-6 indicou que esta citocina foi a elevada mais significativamente entre todas, com uma boa capacidade de prever a mortalidade intra-hospitalar como a severidade em

pacientes com COVID-19. Nesse ínterim, depreende-se que o TNF- $\alpha$ , a IL-1 $\beta$  e, principalmente, a IL-6, têm grande relevância na progressão da forma severa da doença, já que estão diretamente relacionados à tempestade de citocinas e um quadro de hiperinflamação.

## REFERÊNCIAS

- ABBASIFARD, M.; KHORRAMDELAZAD, H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. **Life Sciences**, v. 257, p. 118097, set. 2020.
- ABERS, M. S. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. **JCI Insight**, v. 6, n. 1, 11 jan. 2021.
- AHMADPOOR, P.; ROSTAING, L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a Covid -19 infection. **Transplant International**, v. 33, n. 7, 1 abr. 2020.
- BALFANZ, P. et al. Early risk markers for severe clinical course and fatal outcome in German patients with COVID-19. **PLOS ONE**, v. 16, n. 1, p. e0246182, 29 jan. 2021.
- BERGAMASCHI, L. et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. **Immunity**, v. 54, n. 6, p. 1257-1275.e8, jun. 2021.
- BONNET, B. et al. Severe COVID-19 is characterized by the co-occurrence of moderate cytokine inflammation and severe monocyte dysregulation. **EBioMedicine**, v. 73, p. 103622, nov. 2021.
- BORASCHI, D. et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. **European Cytokine Network**, v. 22, n. 3, p. 127–147, set. 2011.
- CABARO, S. et al. Cytokine signature and COVID-19 prediction models in the two waves of pandemics. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 21 out. 2021.
- CAI, Q. et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1742–1752, 17 abr. 2020.
- CASTELLI, V.; CIMINI, A.; FERRI, C. Cytokine Storm in COVID-19: “When You Come Out of the Storm, You Won’t Be the Same Person Who Walked in”. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2 set. 2020.
- CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 5, p. 529–539, 2 maio 2017.
- CHAU, A. S. et al. The Longitudinal Immune Response to Coronavirus Disease 2019: Chasing the Cytokine Storm. **Arthritis & Rheumatology**, v. 73, n. 1, p. 23–35, dez. 2020.
- CHEN, C. et al. Predicting Illness Severity and Short-Term Outcomes of COVID-19: A Retrospective Cohort Study in China. **The Innovation**, v. 1, n. 1, p. 100007, maio 2020a.
- CHEN, J. et al. Clinical characteristics of asymptomatic carriers of novel coronavirus disease 2019: A multi-center study in Jiangsu Province. **Virulence**, v. 11, n. 1, p. 1557–1568, 2 nov. 2020b.
- CHEN, L.-D. et al. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19

pneumonia. **Respiratory Research**, v. 21, n. 1, 29 jul. 2020c.

CHEN, X. et al. Characteristics of immune cells and cytokines in patients with coronavirus disease 2019 in Guangzhou, China. **Human Immunology**, v. 81, n. 12, p. 702–708, 1 dez. 2020d.

DEL VALLE, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature Medicine**, v. 26, n. 10, p. 1636–1643, 1 out. 2020.

DINARELLO, C. A. Proinflammatory Cytokines. **Chest**, v. 118, n. 2, p. 503–508, ago. 2000.  
DUCASTEL, M. et al. Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers for the Prediction of Severity and ICU Admission in Unselected Patients Hospitalized with COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7462, 12 jul. 2021.

EISENHUT, M.; SHIN, J. I. Pathways in the Pathophysiology of Coronavirus 19 Lung Disease Accessible to Prevention and Treatment. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 14 ago. 2020.

GONG, J. et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, dez. 2020.

HAN, H. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1123–1130, 1 jan. 2020.

HEMMAT, N. et al. The roles of signaling pathways in SARS-CoV-2 infection; lessons learned from SARS-CoV and MERS-CoV. **Archives of Virology**, v. 166, n. 3, 18 jan. 2021.

HIRAWAT, R.; SAIFI, M. A.; GODUGU, C. Targeting inflammatory cytokine storm to fight against COVID-19 associated severe complications. **Life Sciences**, v. 267, p. 118923, fev. 2021.

HONG, L.-Z. et al. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 476, n. 7, p. 2877–2885, 19 mar. 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, jan. 2020.

IFTIKHAR, R. et al. Haematological Parameters And Outcome In Hospitalized Patients With Covid-19: A Developing Country Experience. **Journal of Ayub Medical College**, v. 33, n. 3, p. 416–424, set. 2021.

JAMILLOUX, Y. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 7, p. 102567, 1 jul. 2020.

JIA, F. et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. **Ageing**, v. 13, n. 21, p. 23895–23912, 1 nov. 2021.



JURADO, A. et al. COVID-19: age, Interleukin-6, C-reactive protein, and lymphocytes as key clues from a multicentre retrospective study. **Immunity & Ageing**, v. 17, n. 1, 14 ago. 2020.

KEDDIE, S. et al. Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. **Clinical Immunology**, v. 221, p. 108614, dez. 2020.

LAGUNA-GOYA, R. et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 4, p. 799-807.e9, 1 out. 2020.

LETKO, M.; MARZI, A.; MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 562–569, 24 fev. 2020.

LI, Q. et al. Analysis of Peripheral Blood IL-6 and Leukocyte Characteristics in 364 COVID-19 Patients of Wuhan. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 19 nov. 2020a.

LI, T. et al. Clinical characteristics of 312 hospitalized older patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 91, p. 104185, nov. 2020b.

LIAO, B. et al. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 1, p. 29–41, 2021.

LIU, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104370, jun. 2020a.

LIU, Q. Q. et al. Cytokines and their relationship with the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 10, n. 11, p. e041471, nov. 2020b.

LOPEZ-CASTANEDA, S. et al. Inflammatory and Prothrombotic Biomarkers Associated With the Severity of COVID-19 Infection. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, v. 27, p. 107602962199909, 1 jan. 2021.

LU, Q. et al. Changes of serum IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 9, 4 jul. 2021.

LUO, M. et al. IL-6 and CD8<sup>+</sup> T cell counts combined are an early predictor of in-hospital mortality of patients with COVID-19. **JCI Insight**, v. 5, n. 13, 9 jul. 2020.

LV, Z. et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Microbes and Infection**, v. 22, n. 4, maio 2020.

MERZA, M. Y. et al. Analysis of cytokines in SARS-CoV-2 or COVID-19 patients in Erbil city, Kurdistan Region of Iraq. **PLoS ONE**, v. 16, n. 4, p. e0250330, 29 abr. 2021.

MUELLER, A. A. et al. Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients. **Cell Reports Medicine**, v. 1, n. 8, p. 100144, nov. 2020.

ONG, S. W. X. et al. Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 8, n. 6, 2 abr. 2021.

PARIMOO, A. et al. Dynamics of Inflammatory Markers in Predicting Mortality in COVID-19. **Cureus**, v. 13, n. 10, 27 out. 2021.

PELAIA, C. et al. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 14, 16 jun. 2020.

POPADIC, V. et al. Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients Demanding High Oxygen Flow: A Thin Line between Inflammation, Cytokine Storm, and Coagulopathy. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1–9, 20 abr. 2021.

ROBINSON, P. C. et al. The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19. **Med**, v. 1, n. 1, dez. 2020.

SAMUEL, A. et al. A review of the characteristics and outcomes of 900 COVID-19 patients hospitalized at a Tertiary Care Medical Center in New Jersey, USA. **Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases**, v. 5, p. 306–312, 26 dez. 2020.

SAYAH, W. et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. **Cytokine**, v. 141, p. 155428, maio 2021.

SCHELLER, J. et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1813, n. 5, p. 878–888, maio 2011.

SHENG, L. et al. Clinical characteristics of moderate and severe cases with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 1, p. 35–39, 19 set. 2020.

SHI, P. et al. Clinical characteristics of imported and second-generation coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in Shaanxi outside Wuhan, China: A multicentre retrospective study. **Epidemiology and Infection**, v. 148, p. 1–27, 30 set. 2020.

TAN, L. et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. **Med**, v. 1, n. 1, maio 2020.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 10, p. a016295–a016295, 4 set. 2014.

TANG, J. et al. Serum IL-6 and procalcitonin are two promising novel biomarkers for evaluating the severity of COVID-19 patients. **Medicine**, v. 100, n. 22, p. e26131, 4 jun. 2021.

TISONCIK, J. R. et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 76, n. 1, p. 16–32, 1 mar. 2012.

TRIPATHY, A. S. et al. Pro-inflammatory CXCL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6: biomarkers of SARS-CoV-2 infection. **Archives of Virology**, v. 166, n. 12, p. 1–10, 23 set. 2021.

TURNER, M. D. et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1843, n. 11, p. 2563–2582, nov. 2014.

VENA, A. et al. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 11, p. 1537–1544, 1 nov. 2020.

WANG, F. et al. Establishing a model for predicting the outcome of COVID-19 based on combination of laboratory tests. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 36, p. 101782, jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report - 51**. 11 mar 2020.

YAZDANPANA, F.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? **Life Sciences**, v. 256, p. 117900, 1 set. 2020.

YUAN, X. et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. **International Journal of Hematology**, v. 112, n. 4, p. 553–559, 12 jul. 2020.

ZAIM, S. et al. COVID-19 and Multi-Organ Response. **Current Problems in Cardiology**, v. 45, n. 8, 28 abr. 2020.

ZENG, H.-L. et al. Longitudinal Profile of Laboratory Parameters and Their Application in the Prediction for Fatal Outcome Among Patients Infected With SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 4, 13 out. 2020.

ZHANG, J. et al. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, 29 out. 2020a.

ZHANG, L. et al. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases. **Epidemiology and Infection**, v. 148, 2020b.

ZHOU, X. et al. Characteristics of mortal COVID-19 cases compared to the survivors. **Aging**, v. 12, n. 24, 21 nov. 2020.

ZHU, Z. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 95, p. 332–339, 1 jun. 2020.