

Análise das citocinas inflamatórias IL-4, IL-8 e interferon-gama em pacientes infectados pelo Sars-Cov2 na fase aguda

Analyses of inflammatory cytokines IL-4, IL-8 and interferon-gamma in patients infected by Sars-Cov2 in the acute phase

DOI:10.34119/bjhrv6n1-058

Recebimento dos originais: 12/12/2022

Aceitação para publicação: 11/01/2023

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

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

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: Apesar da alta taxa de contaminação, o espectro clínico e sintomatológico da COVID-19 varia desde casos assintomáticos a casos de insuficiência respiratória aguda e morte. Nesse sentido, o estudo da patogênese do coronavírus SARS-Cov-2, especialmente as citocinas envolvidas, torna-se essencial para a compreensão da doença. No cenário da COVID-19, estudos clínicos indicaram que certo tempo após a infecção viral desenvolve-se uma grande liberação de citocinas, fatores tumorais (TNFs) e quimiocinas, atraindo uma elevada quantidade de células inflamatórias para o local de infecção. A hipercitocinemia apresenta-se como um fator importante para o agravamento clínico, já que a liberação excessiva de citocinas pelo paciente gera danos teciduais e a eficácia da resposta imunológica contra o patógeno é prejudicada. Objetivo: A presente revisão possui como objetivo analisar especificamente os níveis séricos das citocinas

interferon-gama (IFN- γ), IL-4 e IL-8, levando em conta sua importância no desenvolvimento do quadro viral. Métodos: O presente trabalho trata-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão integrativa da literatura de trabalhos publicados base de dados *PubMed*. Os filtros foram definidos para trabalhos de língua inglesa, com texto completo disponível e publicados a partir do ano de 2019 e até dezembro de 2021. Foram excluídos os artigos que não abordavam as citocinas selecionadas, apresentavam abordagem *in vitro*, relacionavam COVID-19 com outras patologias, não coletaram amostra do sangue, plasma ou soro, não compararam indivíduos saudáveis-infectados ou relação de severidade, analisavam tratamentos ou testes de reatividade, não apresentavam quantificação das citocinas foco ou eram trabalhos do tipo revisão, série de casos ou carta ao editor. Assim, 27 artigos foram aprovados pelos critérios de inclusão e exclusão supracitados e foram incluídos na presente revisão. Resultados: A análise da concentração sérica do IFN- γ demonstrou, consistentemente, a elevação dessa citocina em pacientes infectados em relação a indivíduos saudáveis, além de alguns trabalhos relacionarem o IFN- γ à severidade da doença e a morte. Já a IL-4 apresentou-se, na maioria dos casos, não relacionada a progressão da doença, entretanto, trabalhos encontraram níveis elevados de IL-4 na fase tardia da patologia do COVID-19, corroborando com o conhecimento da atuação dessa citocina na regeneração de danos e controle dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. A análise dos níveis séricos da IL-8 demonstrou que esta citocina se apresentou consistentemente elevada em todos os pacientes com COVID-19, exibindo boa capacidade de predição da gravidade e da mortalidade em pacientes infectados pelo vírus. Conclusão: Conclui-se que o IFN- γ , a IL-4 e, em especial, a IL-8 influenciam na progressão da patologia da COVID-19, seja no desenvolvimento exacerbado da resposta inflamatória (IFN- γ e IL-8), seja nos processos de regeneração e modulação imunológica que ocorrem na fase tardia da doença (IL-4).

Palavras-chave: COVID-19, interleucina-4, interleucina-8, interferon gama, síndrome da liberação de citocina.

ABSTRACT

Introduction: Despite the high contamination rate, the clinical and symptomatological spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic cases to acute respiratory failure and death. In this regard, studying the pathogenesis of SARS-Cov-2 coronavirus, especially the cytokines involved, becomes essential for understanding the disease. In the COVID-19 setting, clinical studies have indicated that sometime after viral infection, a large release of cytokines, tumor factors (TNFs), and chemokines develops, attracting a large amount of inflammatory cells to the site of infection. Hypercytokemia is an important factor in clinical worsening, because the excessive release of cytokines by the patient causes tissue damage, and the effectiveness of the immune response against the pathogen is impaired. **Objective:** This review aims to analyze specifically the serum levels of the cytokines interferon-gamma (IFN- γ), IL-4 and IL-8, taking into account their importance in the development of the viral picture. **Methods:** The present study is a bibliographic study of the type of integrative literature review of works published in the PubMed database. The filters were set to works in English, with full text available and published from 2019 to December 2021. Articles that did not address the selected cytokines, presented an *in vitro* approach, related COVID-19 to other pathologies, did not collect blood, plasma or serum samples, did not compare infected individuals for health or severity relationship, analyzed treatments or reactivity tests, did not present quantification of cytokine focus, or papers of the review, case series or letter to the editor type were excluded. Thus, 27 articles passed the aforementioned inclusion and exclusion criteria and were included in this review. **Results:** The analysis of serum IFN- γ concentration consistently demonstrated the elevation of this cytokine in infected patients compared to healthy subjects, in addition to some studies related IFN- γ to disease severity and death. On the other hand, IL-4 was shown in most

cases to be unrelated to disease progression, however, studies have found elevated levels of IL-4 in the late phase of COVID-19 pathology, corroborating the knowledge of the action of this cytokine in damage regeneration and control of pro-inflammatory cytokine levels. The analysis of serum IL-8 levels showed that IL-8 was constantly elevated in all COVID-19 patients, demonstrating good predictability of severity and mortality in patients infected with the virus. Conclusion: We conclude that IFN- γ , IL-4 and, in particular, IL-8 influence the progression of COVID-19 pathology, either in the exacerbated development of the inflammatory response (IFN- γ and IL-8), or in the processes of regeneration and immune modulation that occur in the late stage of the disease (IL-4).

Keywords: COVID-19, interleukin-4, interleukin-8, interferon gamma, cytokine release syndrome.

1 INTRODUÇÃO

O vírus SARS-Cov-2, causador da COVID-19, teve sua origem considerada com o primeiro paciente hospitalizado, em 12 de dezembro de 2019 em Wuhan, China, e se espalhou rapidamente pelo mundo, contaminando milhões de pessoas. Desde então, foi oficialmente declarada uma pandemia global pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), já que o novo coronavírus pode causar a síndrome respiratória aguda grave, SARS (BEREKAA et al., 2021).

Apesar da alta taxa de contaminação, com mais de 273 milhões de casos reportados globalmente até 19 de dezembro de 2021 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021), o espectro clínico e sintomatológico da COVID-19 varia desde casos assintomáticos a casos de insuficiência respiratória aguda e morte (JANSSEN et al., 2021). Nesse sentido, o estudo da patogênese do coronavírus SARS-Cov-2, especialmente a desregulação do sistema imunológico do paciente relacionada à progressão da doença, torna-se essencial para a compreensão total da doença e possibilita o desenvolvimento de novos métodos de identificação precoce e tratamento.

Sob essa ótica, é evidenciada a importância da análise das citocinas envolvidas na patologia da COVID-19, uma vez que essas atuam como mediadoras e sinalizadoras da atividade imunológica e inflamatória durante as infecções virais (BURGOS-BLASCO et al., 2020). Dessa forma, a infecção pelo vírus da COVID-19 sensibiliza o sistema imune, gerando a liberação de citocinas tanto pela resposta imunológica inata, com a grande participação de macrófagos, quanto pela resposta imunológica adaptativa. Nesta via, as células apresentadoras de antígenos, principalmente as células dendríticas, ativam os linfócitos T e B, que direta ou indiretamente promovem a liberação de diversas citocinas inflamatórias (CRISCI et al., 2020).

Descobriu-se, entretanto, que a liberação de citocinas pró-inflamatórias em diversas patologias é capaz de causar outra maior produção e liberação de citocinas, gerando danos à órgãos e tecidos do hospedeiro viral, caracterizando-se, assim, a tempestade de citocinas (CHOUSTERMAN et al., 2017). Nesse sentido, a hipercitocinemia apresenta-se como um fator importante para o agravo clínico, já que, além dos danos causados diretamente pela infecção do agente patológico, a liberação excessiva de citocinas pelo paciente gera danos teciduais e a eficácia da resposta imunológica contra o patógeno é prejudicada (SHIMABUKURO-VORNHAGEN et al., 2018).

No cenário da COVID-19, estudos clínicos indicaram que, nos estágios iniciais da infecção viral, células epiteliais respiratórias, células dendríticas e macrófagos apresentaram um atraso na liberação de citocinas. No entanto, após algum tempo, ocorre a baixa liberação de interferons (IFNs) juntamente com a grande liberação de citocinas, fatores tumorais (TNFs) e quimiocinas, atraindo uma elevada quantidade de células inflamatórias para o local de infecção (YE et al., 2020). Com isso, tendo em mente que a atividade exagerada do sistema imune pode gerar danos ao próprio organismo, diversos trabalhos foram desenvolvidos buscando identificar quais citocinas encontravam-se elevadas em pacientes infectados pelo vírus SARS-Cov-2, assim como suas relações com os sintomas e, até mesmo, se poderiam ser utilizadas como preditoras de gravidade de prognóstico.

Destacam-se, assim, algumas citocinas comumente analisadas entre os trabalhos desenvolvidos. O interferon-gama (IFN- γ), por exemplo, foi relacionado, juntamente com TNF- α , à indução do processo de PANoptose, uma via de morte celular programada inflamatória, que se assemelha às lesões causadas pelo SARS-Cov-2 (KARKI et al., 2021). Por sua vez, a Interleucina 4 (IL-4) é responsável pela regulação da diferenciação de subtipos dos linfócitos T helper, incentivando a diferenciação em Th2 e inibindo a diferenciação em Th1. No entanto, a resposta por Th2, induzida pela IL-4, mostrou-se ineficiente no combate viral e, ademais, estimula a liberação de TGF- β 1, que induz a fibrose pulmonar (VAZ DE PAULA et al., 2021). A interleucina 8 (IL-8) também foi amplamente estudada, uma vez que, além de apresentar níveis elevados tanto em casos brandos quanto em casos graves, sua concentração se elevou com a progressão da patologia, indicando um potencial biomarcador para a predição do prognóstico da doença (LI et al., 2021).

Entretanto, mesmo que múltiplos apontem o desenvolvimento a hipercitocinemia, houveram divergência quanto aos níveis específicos de uma citocina entre os trabalhos. A título de exemplo, Huang et al., (2020) encontrou elevados os níveis séricos de interferon (IFN)- γ , IL-4, IL-8, IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-9, IL-10, entre outras, enquanto que as pesquisas de Chi et

al., (2020), encontraram, além das apresentadas pela equipe de Huang, níveis elevados de IL-2, IL-2R α , IL-6, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18 e IFN- α 2. Isso indica que, apesar de muitos estudos encontrarem níveis elevados de citocinas em pacientes com COVID-19, citocinas específicas apresentaram concentrações variadas entre tais estudos.

Nessa lógica, a presente revisão possui como objetivo analisar especificamente os níveis séricos das citocinas interferon-gama (IFN- γ), IL-4 e IL-8, levando em conta sua importância no desenvolvimento do quadro viral.

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 IFN- γ , IL-4 e IL-8 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-4”, “Interleukin-8” e “Interferon-gamma”, 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-4 OR Interleukin-8 OR Interferon-gamma), encontrando-se, inicialmente, um total de 631 artigos. Os filtros foram definidos para trabalhos de língua inglesa, com texto completo disponível e publicados a partir do ano de 2019 e até dezembro de 2021, sendo encontrados 619 artigos.

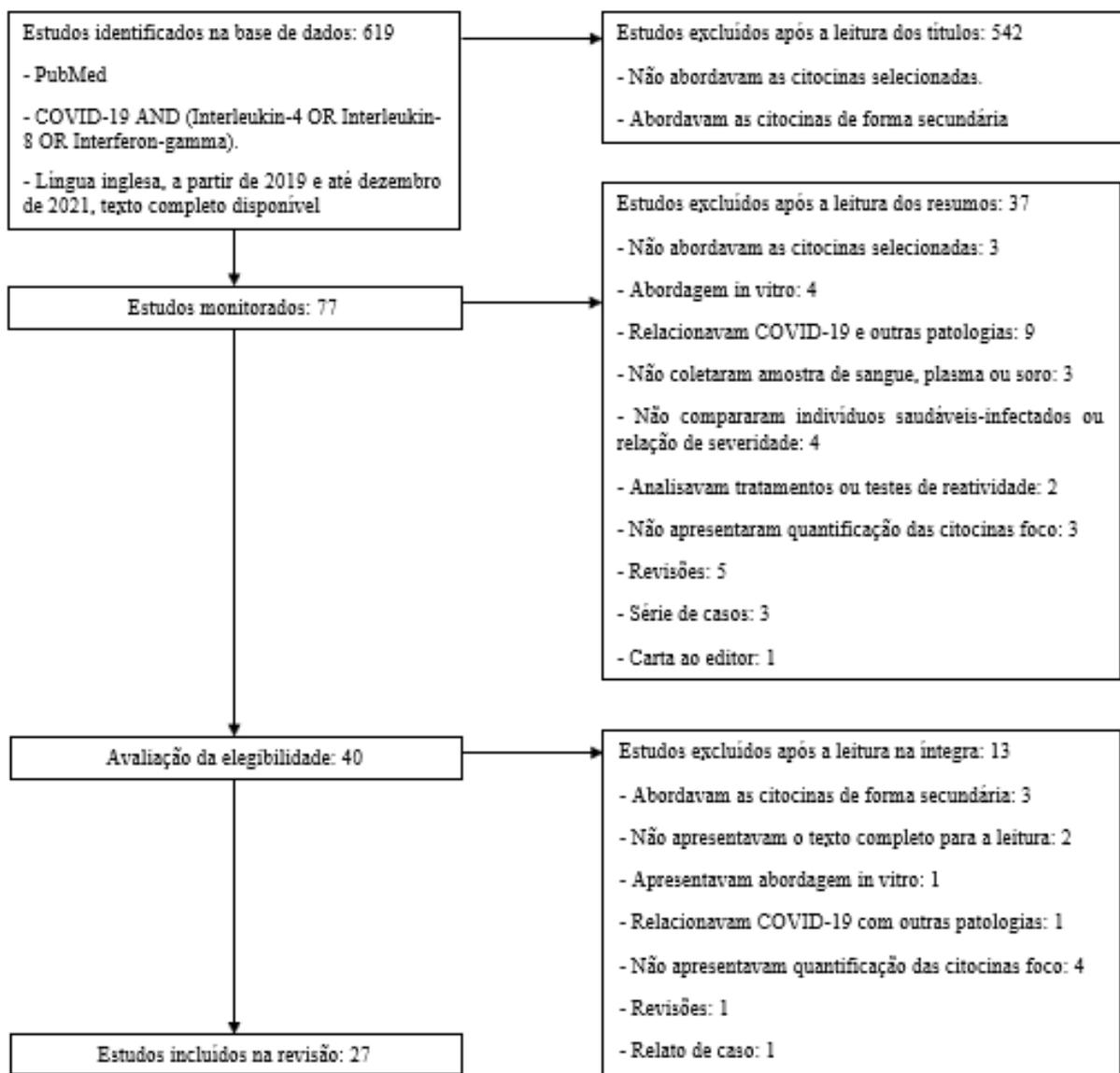
A seguir, fez-se então uma pré-seleção a partir da leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos aqueles que não abordavam as citocinas selecionadas ou que as abordavam de forma secundária, restando 77 trabalhos. Como continuidade, leu-se os resumos dos trabalhos pré-selecionados aplicando-se os mesmos critérios de exclusão previamente citados (não abordavam as citocinas selecionadas 3), além da exclusão dos trabalhos que apresentavam abordagem *in vitro* (4), relacionavam COVID-19 com outras patologias (9), não coletaram amostra do sangue, plasma ou soro (3), não compararam indivíduos saudáveis-infectados ou relação de severidade (4), analisavam tratamentos ou testes de reatividade (2), não apresentavam quantificação das citocinas foco (3) ou eram trabalhos do tipo revisão (5), série de casos (3), carta ao editor (1), sendo excluídos, nessa etapa, 37 artigos. Nesse ínterim, um total de 40 trabalhos foram selecionados para avaliação de elegibilidade, constituída pela leitura na íntegra, e posterior retirada de textos que, além dos critérios supracitados (abordavam as

citocinas alvo de maneira secundária 3): não apresentavam o texto completo para a leitura (2), apresentavam abordagem in vitro (1), relacionavam COVID-19 com outras patologias (1), não apresentavam quantificação das citocinas foco (4), ou eram trabalhos do tipo revisão (1) e relato de caso (1), sendo excluídos um total de 13 trabalhos nessa etapa.

Em suma, 27 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.



3 RESULTADOS

Dos 27 trabalhos incluídos na revisão, 13 testaram a concentração sérica do IFN-gama, 12 testaram a concentração sérica da IL-4 e 20 testaram a concentração sérica da IL-8. Dessa maneira, as características e os resultados dos estudos que compreendiam especificamente cada citocina estão descritos, separadamente, nas tabelas abaixo.

3.1 IFN- Γ

Tabela 1 – Estudos que analisaram a citocina IFN- γ

Artigo	Número de Pacientes	Tipo de pacientes	Grupos com relevância estatística	Resultado obtido
DE BIASI et al., 2020	38	Saudáveis, Pacientes com COVID-19	Saudáveis x Pacientes com COVID-19 (p<0.0044)	Níveis significativamente mais elevado nos doentes com COVID-19, em comparação com os controles. O IFN- γ ativa macrófagos, que produzem citocinas pró-inflamatórias, que depois sobrecarregam o sistema.
CABARO et al., 2021	114	Saudáveis, Brandos, Severos (1ª onda)	Saudáveis x Brandos x Severos (p<0.0001)	Uma tendência crescente significativa de IFN- γ foi observada nos três grupos (Saudáveis \leq Brandos \leq Severos)
CABARO et al., 2021	51	Saudáveis, Brandos, Severos (2ª onda)	Saudáveis x Brandos x Severos (p=0.0008)	Na 2ª onda, a concentração de IFN- γ foi significativamente mais elevada nos grupos brandos e severos em comparação com os saudáveis.
MERZA et al., 2021	122	Saudáveis, Moderados, Severos, Recuperados	Saudáveis x Moderados (p>0.05) Saudáveis x Severos (p>0.05) Saudáveis x Recuperados (p<0.05)	As concentrações de IFN- γ não variaram significativamente entre os grupos infectados e o grupo controle. Os níveis de IFN- γ foram significativamente mais baixos no grupo de recuperação do que em controles e nos casos severos de COVID-19.
LIU et al., 2021b	52	Brandos/Moderados – Severos - Mortos	Brandos/Moderados x Severos (p>0,05) Brandos/Moderados x Mortos (p<0.01) Severos x Mortos (p>0.05)	Níveis significativamente mais elevados entre os pacientes falecidos, mas não diferiam significativamente entre aqueles com sintomas brandos/moderados e severos.
LING et al., 2021	40	Brandos – Moderados – Severos/Críticos	Brandos x Moderados (p>0.05)	Níveis inicialmente elevados em todos os pacientes COVID-19, porém não se observou

		(Fase Inicial da Doença)	Brandos x Severos/Críticos (p>0.05)	qualquer correlação com a gravidade da doença.
			Moderados x Severos/Críticos (p<0.01)	
LING et al., 2021	40	Brandos – Moderados – Severos/Críticos (Fase Final da doença)	Brandos x Moderados (p>0.05) Brandos x Severos/Críticos (p>0.05)	Níveis foram inicialmente elevados em todos os pacientes COVID-19, porém não se observou qualquer correlação com a gravidade da doença.
			Moderados x Severos/Críticos (p>0.05)	
LING et al., 2021	40	Fase Inicial da Doença – Fase Final da doença	Fase Inicial (p=0.186) Fase Final (p=0.022)	Apenas na fase tardia, os níveis gerais de IFN- γ aumentaram. No entanto, na fase tardia, IFN- γ diminuiu progressivamente em pacientes com COVID-19 severo/crítico em comparação com pacientes moderados e brandos.
LUO et al., 2020	25	Citocinas Pacientes COVID-19 UTI – Valores normais de referência	Citocinas Pacientes COVID-19 UTI x Valores normais de referência (p>0,05)	IFN- γ estavam no intervalo de valores normais de referência. Os sintomas clínicos apresentaram-se independentes dos níveis circulantes de IFN- γ .
GADOTTI et al., 2020	56	COVID-19 Sintomas <10 dias – COVID-19 Sintomas >10 dias Sobreviventes – Mortos	Sintomas <10 dias x Sintomas >10 dias (p< 0,001) Sobreviventes x Mortos (p=0.017)	Níveis mais elevados na fase inicial de sintomas. Na análise univariada, a morte estava relacionada com o IFN- γ e permaneceu relacionada na análise multivariada.
OZSUREKCI et al., 2020	45	Adultos Saudáveis – Adultos COVID-19 Saudáveis – Brandos – Moderados – Severos/Críticos	Adultos Saudáveis x Adultos COVID-19 (p=0.295) Saudáveis x Brandos x Moderados x Severos/Críticos (p=0.345)	As concentrações de IFN- γ não variaram significativamente entre os grupos.
HAN et al., 2020	52	COVID-19 Assintomáticos – COVID-19 Sintomáticos	COVID-19 Assintomáticos x COVID-19 Sintomáticos (p=0.484)	As concentrações de IFN- γ não variaram significativamente entre os grupos. Todos os pacientes sintomáticos da COVID-19 neste estudo apresentavam apenas sintomas brandos ou moderados.
MAHMOUD SALEHI KHESHT et al., 2021	100	Saudáveis – COVID-19 não UTI – COVID-19 UTI	Saudáveis x COVID-19 não UTI (p<0.05)	Os níveis de IFN- γ inflamatórios estão aumentados em pacientes com COVID-19. Os

Artigo	Núm de Pacientes	Tipo de pacientes	de	Grupos com relevância estatística	Resultado obtido
		Recuperados – Mortos	Saudáveis x COVID-19 UTI (p<0.01)		doentes internados em UTI apresentaram o IFN-γ mais elevado. Pacientes mortos tinham IFN-γ mais elevado.
			COVID-19 não UTI x COVID-19 UTI (p<0.05)		
			Recuperados x Mortos (p<0.01)		
GHAZAVI et al., 2021	93	Saudáveis – Brandos - Severos	Saudáveis x Brandos (p<0.05)		IFN-γ aumentou significativamente nos grupos severos e brandos em comparação com o grupo saudável. Não foi observada diferença nos níveis entre os casos brandos e severos.
			Saudáveis x Severos (p<0.05)		
			Brandos x Severos (p>0.05)		
KWON et al., 2020	31	Assintomáticos e Brandos – Moderados - Severos e Críticos	Assintomáticos e Brandos x Moderados (p=0.987)		As concentrações de IFN-γ eram significativamente mais elevadas no grupo severos/críticos do que em outros grupos.
			Assintomáticos e Brandos x Severos e Críticos (p=0.095)		
			Moderados x Severos e Críticos (p=0.006)		
FRASER et al., 2020	20	Saudáveis– COVID-19	Saudáveis x COVID-19 (p=0.006)		IFN-γ aumentado em pacientes com COVID-19.

3.2 Il-4

Tabela 2 – Estudos que analisaram a citocina IL-4

Artigo	Núm de Pacientes	Tipo de pacientes	de	Grupos com relevância estatística	Resultado obtido
DE BIASI et al., 2020	38	Saudáveis COVID-19	–	Saudáveis – COVID-19 (p<0.0001)	Foi observado um aumento acentuado de IL-4, típico da resposta TH2. Isto poderia indicar que a ativação do sistema imunitário é realmente maciça, envolvendo indiscriminadamente todas as células.

CABAR O et al., 2021	114	Saudáveis Brandos – Severos (1ª onda)	–	Saudáveis Brandos – Severos (p<0.0001)	–	Foi observada uma tendência crescente significativa de IL-4 nos três grupos na 1ª onda (Saudáveis ≤ COVID-19 Brandos ≤ COVID-19 Severos).
CABAR O et al., 2021	51	Saudáveis Brandos – Severos (2ª onda)	–	Saudáveis Brandos – Severos (p=0.3044)	–	Níveis de IL-4 não diferiam significativamente e entre os grupos durante a 2ª onda.
MERZA et al., 2021	122	Saudáveis Moderados – Severos - Recuperados	–	Saudáveis Moderados (P>0.05) Saudáveis Severos (P>0.05) Saudáveis Recuperados (P<0.05)	x x x	A alteração significativa da concentração só foi detectada nos recuperados do grupo COVID-19 mas não nos doentes com COVID-19 em comparação com o grupo de controle, sugerindo o papel das respostas mediadas de Th2 na recuperação. Os níveis de IL-4 foram significativamente e mais baixos no grupo de recuperação.
LIU et al., 2021b	52	Brandos/moderados – Severos - Mortos	–	Brandos/moderados – Severos (P>0,05) Brandos/moderados – Mortos (P>0,05) Severo Mortos (P>0,05)	– –	Níveis de IL-4 não diferiam significativamente e entre os grupos.
LING et al., 2021	40	Brandos Moderados Severos/Críticos Fase Inicial da Doença – Fase Final da doença	– –	Brandos Moderados Severos/Críticos (p>0.05) Fase Inicial da Doença – Fase Final da doença (p>0.05)	– –	Não se observou diferença estatística nos níveis de IL-4 entre os grupos e entre as fases iniciais e finais da doença.
LUO et al., 2020	25	Citocinas Pacientes COVID-19		Citocinas Pacientes COVID-19		A tempestade de

		UTI – Valores normais de referência	UTI – Valores normais de referência (p>0,05)	citocinas de IL-4 está ausente nestes 25 pacientes. O nível de IL-4 não está associado à gravidade da patologia da COVID-19.
GADOTT I et al., 2020	56	COVID-19 Sintomas <10 dias – COVID-19 Sintomas >10 dias	Sintomas <10 dias - Sintomas >10 dias (P< 0,001)	A IL-4 foi aumentada em fase final mas não associada à mortalidade.
		Sobreviventes – Mortos	Sobreviventes – Mortos (P=0.791)	
OZSURE KCI et al., 2020	45	Adultos Saudáveis – Adultos COVID-19	Adultos Saudáveis – Adultos COVID-19 (P=0.346)	Níveis de IL-4 não diferiam significativamente e entre os grupos.
		Saudáveis – Brandos – Moderados – Severos/Críticos	Saudáveis – Brandos – Moderados – Severos/Críticos (P=0.42)	
HAN et al., 2020	52	COVID-19 Assintomáticos – COVID-19 Sintomáticos	COVID-19 Assintomáticos – COVID-19 Sintomáticos (P=0.202)	Não foi observada diferença nos níveis de citocinas inflamatórias entre doentes assintomáticos e sintomáticos da COVID-19. Todos os pacientes COVID-19 sintomáticos neste estudo apresentavam apenas sintomas brandos ou moderados.
MAHMOUD SALEHI KHESHT et al., 2021	100	Saudáveis – COVID-19 não UTI – COVID-19 UTI	Saudáveis – COVID-19 não UTI (P<0.01)	O nível de secreção de IL-4 estava drasticamente
		Recuperados – Mortos	Saudáveis – COVID-19 UTI (P<0.001)	reduzido em ambos os grupos de pacientes hospitalizados em comparação com os sujeitos saudáveis. Pacientes mortos também apresentaram menores níveis de IL-4 em
			COVID-19 não UTI – COVID-19 UTI (P<0.05)	
			Recuperados – Mortos (P<0.01)	

						comparação com os sobreviventes.
2021	LU et al.,	155	Saudáveis – COVID-19	–	Saudáveis – COVID-19 (P=0.002)	Os níveis séricos de IL-4 em pacientes com COVID-19 eram significativamente e mais elevados do que os de pacientes saudáveis.
	VILLAR et al., 2021	118	Saudáveis – COVID-19 recuperados – COVID-19 não severos – COVID-19 severos	–	Saudáveis – COVID-19 recuperados – COVID-19 não severos – COVID-19 severos (P>0.05)	Não houve diferença estatística entre os níveis de IL-4 entre os grupos.

3.3 IL-8

Tabela 3 – Estudos que analisaram a citocina IL-8

Artigo	Número de Pacientes	Tipo de pacientes	de	Grupos com relevância estatística	Resultado obtido
DE BIASI et al., 2020	38	Saudáveis – COVID-19	–	Saudáveis – COVID-19 (P<0.0001)	IL-8 eram significativamente mais elevados em doentes com COVID-19, em comparação com os controles.
CABAR O et al., 2021	114	Saudáveis – Brandos – Severos (1ª onda)	–	Saudáveis – Brandos – Severos (p<0.0001)	Foi observada uma tendência crescente significativa de IL-8 nos três grupos (Saudáveis ≤ COVID-19 Brandos ≤ COVID-19 Severos) na 1ª onda. A IL-8 também mostrou-se possibilidade de predição da severidade da doença.
CABAR O et al., 2021	51	Saudáveis – Brandos – Severos (2ª onda)	–	Saudáveis – Brandos – Severos (P=0.0001)	Foi observada uma tendência crescente significativa de

					IL-8 nos três grupos (Saudáveis ≤ COVID-19 Brandos ≤ COVID-19 Severos) na 2ª onda.
MERZA et al., 2021	122	Saudáveis – Moderados – Severos - Recuperados	–	Saudáveis Moderados (P<0.05) Saudáveis Severos (P<0.05) Saudáveis Recuperados (P>0.05)	- Níveis de IL-8 em casos moderados e severos de COVID-19 foram significativamente mais baixos em comparação com o grupo de saudáveis. Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo saudável e recuperados do grupo COVID-19, sugerindo um pico de respostas de IL-8 quando a carga viral é elevada, e subsidia à medida que os doentes recuperam da infecção. A diminuição significativa dos níveis de IL-8 em doentes com COVID-19 pode ser devida ao esgotamento dos linfócitos T.
LIU et al., 2021b	52	Brandos/moderados – Severos - Mortos		Brandos/moderados – Severos (P>0,05) Brandos/moderados – Mortos (P<0.001) Severos – Mortos (P<0.05)	Níveis de IL-8 eram significativamente mais elevados entre os pacientes falecidos, mas não diferiam significativamente

							ente entre aqueles com sintomas brandos/moderados e severos.
LING et al., 2021	40	Brandos Moderados Severos/Críticos (Fase Inicial da Doença)	- -	Brandos Moderados (P>0.05) Brandos Severos/Críticos (P>0.05) Moderados Severos/Críticos (P<0.05)	- -	Os níveis de IL-8 aumentaram progressivamente em pacientes com COVID-19 severo/crítico em comparação com pacientes moderados e brandos na fase inicial. Durante essa fase, IL-8 foi o biomarcador com melhor desempenho em termos de sensibilidade e especificidade para resultados severos/críticos para predições da gravidade da doença.	
LING et al., 2021	40	Brandos Moderados Severos/Críticos (Fase Final da doença)	- -	Brandos Moderados (P>0.05) Brandos Severos/Críticos (P>0.05) Moderados Severos/Críticos (P<0.05)	- -	Os níveis de IL-8 aumentaram progressivamente em pacientes com COVID-19 severo/crítico em comparação com pacientes moderados e brandos na fase final.	
LING et al., 2021	40	Fase Inicial da Doença – Fase Final da doença		Fase (P=0.006) Fase (P=0.006)	Inicial Final	Os níveis de IL-8 foram aumentados progressivamente em doentes com gravidade crescente de COVID-19.	
GHAZA VI et al., 2021	93	Saudáveis Brandos - Severos	-	Saudáveis Brandos (P<0.05) Saudáveis Severos (P>0.05)	- -	A IL-8 estava mais aumentada nos casos brandos. Pode ser usada	

				Brandos – Severos (P>0.05)	para predição da severidade da COVID-19.
KWON et al., 2020	31	Assintomáticos/ Brandos – Moderados – Severos/ Críticos	Assintomáticos/ Brandos – Moderados – Severos/ Críticos (P=0.494)	Assintomáticos/ Brandos – Moderados – Severos e Críticos (P=0.330)	Verificou-se que a concentração plasmática de IL-8 era significativamente mais elevada no grupo severo e crítico do que nos outros grupos.
FRASER et al., 2020	20	Saudáveis – Pacientes com COVID-19	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 (P<0.001)	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 (P<0.001)	Níveis de IL-8 aumentados nos pacientes com COVID-19.
DEL VALLE et al., 2020	148	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 IL-8 – Piores chances de sobrevivência	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 (P<0.05) IL-8 – Piores chances de sobrevivência (HR=1.41 (1.05-1.89) (p=0.0205)	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 (P<0.05) IL-8 – Piores chances de sobrevivência (HR=1.41 (1.05-1.89) (p=0.0205)	IL-8 aumentada. IL-8 associada a piores chances de sobrevivência. Associada com a severidade e predição de sobrevivência.
MCELVANEY et al., 2020	55	Saudáveis – COVID-19 estáveis – COVID-19 UTI	Saudáveis – COVID-19 estáveis (P<0.01)	Saudáveis – COVID-19 estáveis (P<0.01) COVID-19 estáveis – COVID-19 UTI (P<0.01)	A IL-8 foi aumentada no plasma COVID estável, com um novo aumento nos COVID UTI.
VARCHETTA et al., 2021	57	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 COVID Sobreviventes – COVID Mortos	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 (P<0.0001)	Saudáveis – Pacientes com COVID-19 (P<0.0001) COVID-19 Sobreviventes – COVID-19 Mortos (P>0.05)	Houve aumentos estatisticamente significativos dos níveis séricos de IL-8 em pacientes com COVID-19.
LI et al., 2021a	75	IL-8 - Tempo desde o início dos sintomas até à morte IL-8 - Tempo desde a admissão até à morte	IL-8 - Tempo desde o início dos sintomas até à morte (RS=-0,30, P = 0,034)	IL-8 - Tempo desde a admissão até à morte (RS=-0,32, P = 0,019)	A IL-8 estava significativamente associada ao tempo desde o início dos sintomas até à morte. Além disso, o nível de IL-8 foi

						associado ao tempo desde a admissão até à morte, o que indica que a IL-8 pode ser um preditor de morte em doentes severos ou críticos da COVID-19.
GONG et al., 2020	100	Brandos Severos – Críticos da doença	- II-8 – Gravidade	Brandos Severos (P>0.05) Brandos Críticos (P<0.05) Severos Críticos (P<0.05) II-8 – Gravidade da doença (R=-0.308) (p<0.01)	-	A gravidade da doença foi associada à IL-8. Os níveis de IL-8 nos grupos Brando e Severo estavam todos dentro dos valores normais de referência.
LI et al., 2020	215	severo severo	COVID-19 não severo – COVID-19	COVID-19 não severo – COVID-19 severo (P>0.05)	-	Não houve diferença estatística entre os níveis de IL-8 entre os grupos.
LOPEZ-CASTANEDA et al., 2021	139	Saudáveis COVID-19 não severo – COVID-19 severo – Mortos por COVID-19	-	Saudáveis COVID-19 não severo – COVID-19 severo – Mortos por COVID-19 (P=0.2953)	-	Os níveis de IL-8 foram mais elevados no grupo COVID-19 severos e no grupo mortos por COVID-19 quando comparados com o grupo COVID-19 não severo e grupo saudável. Entretanto, as diferenças não fossem significativas.
MA et al., 2021	54	severo crítico	COVID-19 – COVID-19	COVID-19 severo – COVID-19 crítico (P>0.05)	-	Não se observou uma associação de concentrações de IL-8 com a gravidade da COVID-19. Entretanto, os
		IL-8 – Duração da doença		IL-8 – Duração da doença (P=0.004)		

				doentes com níveis elevados de IL-8 (≥ 10.65 pg/ml) experimentaram uma duração de doença significativamente mais longa do que os doentes com níveis baixos.
LI et al., 2021b	40	COVID-19 sobreviventes – COVID-19 mortos	COVID-19 sobreviventes – COVID-19 mortos (P=0.03)	Os níveis séricos de IL-8 em não sobreviventes mostraram um aumento gradual em comparação com os dos sobreviventes durante a sua estadia na UTI e a IL-8 foi estreitamente associada ao prognóstico em pacientes com COVID-19 grave.
MANDEL et al., 2020	71	COVID-19 sobreviventes – COVID-19 mortos	COVID-19 sobreviventes – COVID-19 mortos (P=0.1739)	Os pacientes COVID-19 tinham níveis muito elevados de citocinas em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo, os níveis de IL8 pró-inflamatório, embora elevados, não contribuíram para a previsão da mortalidade.
WANG et al., 2020	108	COVID-19 recuperados – COVID-19 mortos COVID-19 falecidos na admissão – COVID-19 falecidos após progressão da doença	COVID-19 recuperados – COVID-19 mortos (P<0.001) COVID-19 falecidos na admissão – COVID-19 falecidos após progressão da doença (P=0.003)	IL-8 em doentes falecidos eram todos significativamente mais elevados do que em doentes recuperados.

					Os níveis de IL-8 de 14,8% (8/54) dos pacientes falecidos na admissão ultrapassaram o limite superior da faixa de concentração normal. IL-8 aumentou paralelamente à severidade da doença, mas não poderiam ser usados como preditores de gravidade.
2021a	LIU et al., 1	113	COVID-19 recuperados – COVID-19 mortos	COVID-19 recuperados – COVID-19 mortos (P<0.001)	IL-8 eram significativamente mais elevados em doentes com COVID-19, em comparação com os controles.

4 DISCUSSÃO

O surgimento e o desenvolvimento rápido em uma pandemia mundial da COVID-19 promoveu o amplo estudo das características patológicas do vírus SARS-Cov-2. Dessa forma, há, na literatura, ampla gama de trabalhos publicados que analisam os efeitos gerados no organismo humano frente à infecção e, em função disso, o presente trabalho possui como objetivo revisar o perfil das citocinas Interferon-gama, IL-4 e IL-8 e comparar os resultados obtidos até o momento.

Os interferons foram originalmente descobertos como fatores que interferem na multiplicação viral em situações de infecção. O Interferon-gama, o único representante dos interferons tipo II, é produzido por diversas células de defesa, principalmente células NK, mas também por linfócitos T helper e citotóxicos, entre outras células apresentadoras de antígenos (APCs). Sendo assim, estudos indicam que o IFN- γ está ligado tanto a funções antivirais quanto imunomoduladoras, sendo um fator crítico para a eliminação viral nos estágios finais da infecção (SCHRODER et al., 2004).

Em situações de infecção, o IFN- γ aumenta a eficiência do sistema imunitário ao, por exemplo, ativar macrófagos para melhor processamento e apresentação de antígenos através do aumento na secreção de MHC tipo II, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, indução de autofagia para a eliminação de patógenos intracelulares e aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, por desempenhar funções que necessitam de tamanha precisão, o INF- γ é fortemente regulado pelo organismo em condições normais, uma vez que estudos demonstram que a atividade exagerada do IFN- γ causa danos excessivos aos tecidos, necrose e inflamação, agravando o caso clínico do paciente (KAK; RAZA; TIWARI, 2018).

No cenário da COVID-19, o papel do Interferon-gama pode ser considerado controverso, pois, ao mesmo tempo que ajuda na eliminação viral, sua presença aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias que provocam manifestações clínicas da doença (TODOROVIC-RAKOVIC; WHITFIELD, 2021). A título de exemplo, o IFN- γ , em sinergismo com o TNF- α , induz um processo de apoptose inflamatória conhecido como PANoptose, contribuindo para as extensas lesões encontradas em órgãos na patologia do SARS-Cov-2 (KARKI et al., 2021), ao mesmo tempo que ações de diminuir a virulência de outros SARS-Cov já foram relacionadas ao IFN- γ , uma vez que essa citocina diminui a expressão da proteína utilizada como receptor viral, ACE2 (DE LANG; OSTERHAUS; HAAGMANS, 2006).

Entre os 13 artigos incluídos nesta revisão que testaram a concentração sérica do IFN- γ , 5 (DE BIASI et al., 2020; CABARO et al., 2021; MAHMOUD SALEHI KHESHT et al., 2021; KWON et al., 2020; FRASER et al., 2020) demonstraram que os níveis dessa citocina estavam aumentados em pacientes infectados e, além disso, observou-se uma tendência crescente nos níveis de INF- γ associada à gravidade clínica da COVID-19, assim como preconizado na literatura. Ademais, 3 estudos (LIU et al., 2021b; LING et al., 2021; GHAZAVI et al., 2021) indicaram que o INF- γ apresentou-se elevado em pacientes infectados pelo vírus SARS-Cov-2, porém, não foi encontrada relação estatística com a gravidade da doença.

Contudo, indo de encontro à literatura, 3 trabalhos (MERZA et al., 2021; LUO et al., 2020; OZSUREKCI et al., 2020) não encontraram relevância estatística nas diferenças de concentração do INF- γ entre indivíduos saudáveis, também representados pelos valores normais de concentração da citocina no trabalho de LUO et al., 2020, e pacientes com COVID-19.

Os trabalhos de GADOTTI et al., 2020 e HAN et al., 2020 foram classificados separadamente, uma vez que compararam os níveis de Interferon-gama relacionados ao tempo de início dos sintomas e grupos sintomáticos e assintomáticos, respectivamente. GADOTTI et

al., 2020 encontrou que os níveis de IFN- γ estavam mais elevados na fase inicial da doença, e HAN et al., 2020 não encontrou diferença entre os níveis de Interferon-gama entre pacientes sintomáticos e assintomáticos. Entretanto, este artigo avultou que todos os pacientes sintomáticos incluídos possuíam apenas quadros brandos e moderados, indicando que a análise de quadros graves poderia apresentar resultados diferentes dos apresentados.

Além disso, todos os trabalhos que analisaram a relação dos níveis de INF- γ com a morte dos pacientes (LIU et al., 2021b; GADOTTI et al., 2020; MAHMOUD SALEHI KHESHT et al., 2021) encontraram relevância estatística, indicando que pacientes falecidos possuíam concentrações mais elevadas dessa citocina. Vale pontuar que, apesar do indicativo da relação entre a morte e os níveis de Interferon-gama, uma análise mais ampla de estudos é necessária para a comprovação de tal relação.

A interleucina 4 (IL-4), por sua vez, é uma glicoproteína com propriedades anti-inflamatórias. Produzida majoritariamente por linfócitos Th2, a IL-4 possui papel central para a diferenciação dos subtipos de linfócitos Th, incentivando a diferenciação de linfócitos CD4+ naive em subtipo Th2 em um mecanismo de feedback positivo cíclico, que a liberação de IL-4 estimula a diferenciação de células produtoras de IL-4. Na resposta inflamatória, a Interleucina 4 atua, por exemplo, na diferenciação e sobrevivência de linfócitos B e na diferenciação de macrófagos M2, os quais possuem atividade anti-inflamatória, além de inibir a produção de linfócitos Th1 e outras citocinas pró-inflamatórias como o IFN- γ . Em suma, a IL-4 está relacionada à ativação da imunidade tipo II, essencial para a defesa contra parasitas extracelulares, como os helmintos (HO; MIAW, 2016).

Já na resposta à infecção pelo vírus SARS-Cov-2, estudos indicam que a fase fibrótica do dano alveolar difuso, entendida como um mecanismo de reparação, é induzido pela ativação de macrófagos M2, desencadeados pela ativação da imunidade tipo II. Dessa forma, a IL-4 atua como fator para o desenvolvimento da fibrose alveolar, uma vez que impulsiona a ativação dos macrófagos M2 e a liberação de outras citocinas como o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) (VAZ DE PAULA et al., 2020).

Entretanto, trabalhos também demonstraram que, somado as suas propriedades anti-inflamatórias, a Interleucina 4 também reduz a expressão da ACE2, a proteína utilizada pelo vírus SARS-Cov-2 para ligar-se à célula, indicando que a IL-4 pode atuar minimizando a virulência e o desenvolvimento da patologia COVID-19 (SONG et al., 2020).

Na presente revisão, dos 12 estudos que testaram a concentração sérica de IL4, a Interleucina 4 apresentou-se elevada em 3 artigos (DE BIASI et al., 2020; CABARO et al., 2021; LU et al., 2021), sendo que no trabalho de CABARO et al., 2021, esta apareceu com

tendência crescente em relação à gravidade da doença, porém apenas elevada durante a 1ª onda da pandemia. 6 estudos (MERZA et al., 2021; LIU et al., 2021b; LING et al., 2021; LUO et al., 2020; OZSUREKCI et al., 2020; VILLAR et al., 2021) reportaram que a IL-4 não apresentou diferença de concentração com relevância estatística entre os grupos comparados, indicando, possivelmente, que essa citocina não estaria ligada ao desenvolvimento do quadro clínico.

Surpreendentemente, o trabalho de MAHMOUD SALEHI KHESHT et al., 2021 demonstrou que a Interleucina 4 estava drasticamente reduzida em todos os grupos de doentes, quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, demonstrou-se uma tendência decrescente nos níveis de IL-4 quando relacionada a gravidade da COVID-19, em que os pacientes internados apresentavam concentrações ainda mais reduzidas que os pacientes com casos mais leves da doença.

Em relação à mortalidade, 3 estudos (LIU et al., 2021b; GADOTTI et al., 2020; MAHMOUD SALEHI KHESHT et al., 2021;) analisaram a relação entre IL-4 e a morte dos pacientes, e apenas o trabalho de MAHMOUD SALEHI KHESHT et al., 2021, citado anteriormente, encontrou relevância estatística, com a IL-4 reduzida em pacientes mortos.

Novamente, os trabalhos de GADOTTI et al., 2020 e HAN et al., 2020 foram classificados separadamente, uma vez que compararam os níveis de Interleucina 4 relacionados ao tempo de início dos sintomas e grupos sintomáticos e assintomáticos, respectivamente. GADOTTI et al., 2020 encontrou concentrações de IL-4 elevadas na fase tardia da patologia, enquanto que HAN et al., 2020 não encontrou diferença significativa entre pacientes sintomáticos e assintomáticos.

É válido dizer que a literatura projeta que os níveis esperados de IL-4 na patologia da COVID-19 encontrem-se elevados apenas na fase tardia da doença, uma vez que esta possui tanto fatores que contribuem para a reparação de danos, como o desenvolvimento de fibrose pulmonar (VAZ DE PAULA et al., 2020), quanto propriedades anti-inflamatórias, que atuam reduzindo a virulência, como a redução da expressão de ACE2 pelas células (SONG et al., 2020).

Já a interleucina 8 (IL-8/CXCL-8), membro da família de quimiocinas CXC, possui atividade pró-inflamatória e exerce uma importante função como fator quimiotático para neutrófilos. Produzida por diversas células de defesa, como monócitos, macrófagos, linfócitos T, células endoteliais e células epiteliais, a IL-8 participa ativamente da imunidade, pois afeta a adesão dos neutrófilos ao endotélio, além de promover a migração destes para os locais de infecção (REMICK, 2005).

Na COVID-19, embora seja impossível determinar precisamente o sítio de produção, estudos indicam que a Interleucina 8 começa, geralmente, a ser produzida pelas células epiteliais alveolares, as primeiras a serem infectadas pelo vírus SARS-Cov-2. Dessa maneira, as propriedades quimiotáticas da IL-8 promovem a migração e a adesão de neutrófilos e macrófagos para o local de infecção, os alvéolos, iniciando o combate ao vírus. Entretanto, a ação prolongada e exacerbada da Interleucina 8 promove uma migração elevada de células de defesa, as quais começam a gerar danos teciduais e uma série mais complexa de alterações, como danos endoteliais, ativação plaquetária e trombose intravascular (DE BIASI et al., 2020).

Na presente revisão, dos 20 estudos que testaram a concentração sérica de IL-8, 9 compararam a gravidade da doença com a utilização de um grupo de pessoas saudáveis. Destes 9, 6 trabalhos (DE BIASI et al., 2020; CABARO et al., 2021 – A e B; FRASER et al., 2020; DEL VALLE et al., 2020; MCELVANEY et al., 2020; VARCHETTA et al., 2021) indicaram que a IL-8 estava aumentada nos pacientes com COVID-19 e observou-se uma tendência crescente nos níveis dessa citocina em relação à gravidade da doença, em concordância com a literatura atual. Tal fato demonstra que a Interleucina 8 pode ser usada como um biomarcador para a predição de gravidade da patologia. Continuando, o artigo de GHAZAVI et al., 2021 demonstrou que a IL-8 estava aumentada apenas nos casos brandos, enquanto que as pesquisas de LOPEZ-CASTANEDA et al., 2021 não encontraram diferenças significativas entre os grupos de saudáveis, COVID-19 não severos, COVID-19 severos e mortos por COVID-19. Curiosamente, o trabalho de MERZA et al., 2021 encontrou que os níveis de IL-8 em casos moderados e severos da doença foram significativamente mais baixos em comparação com o grupo de saudáveis. A hipótese levantada pelo estudo foi de que, possivelmente, estes pacientes estavam com um esgotamento de linfócitos T, um dos produtores da IL-8.

Ademais, 6 artigos compararam os níveis de IL-8 entre os níveis de gravidade da COVID-19, não utilizando indivíduos saudáveis em suas pesquisas. Destes, 3 estudos, LING et al., 2021 indicaram que os níveis de IL-8 aumentaram progressivamente com a gravidade da doença, assim como descrito na literatura, demonstrando o potencial dessa citocina para predição de gravidade, KWON et al., 2020 encontraram que a concentração de Interleucina 8 estava mais elevado no grupo severos/críticos, em comparação com casos assintomáticos/brandos e moderados, e GONG et al., 2020 observaram que apenas os níveis de IL-8 nos casos críticos estavam aumentados, enquanto que essa citocina estava dentro dos níveis normais de referência nos grupos brandos e severos. Os outros 3 trabalhos, LIU et al., 2021b; LI et al., 2020; MA et al., 2021, não encontraram diferenças significantes quando comparada a IL-8 entre as diferentes severidades da COVID-19.

Os demais 5 artigos (LI et al., 2021a; LI et al., 2021b; MANDEL et al., 2020; WANG et al., 2020; LIU et al., 2021a) foram classificados separadamente, já que analisaram apenas relações entre a Interleucina 8 e a mortalidade. Juntamente com os trabalhos de LIU et al., 2021b e VARCHETTA et al., 2021, que também analisaram relações de severidade, um total de 7 pesquisas analisaram a relação da IL-8 e a mortalidade, e, destes, LIU et al., 2021b, LI et al., 2021b, WANG et al., 2020 e LIU et al., 2021a encontraram níveis de IL-8 mais elevados em pacientes mortos. LI et al., 2021a analisou a ligação entre a Interleucina 8 e o tempo até a morte do paciente, encontrando uma relação significativa. Isso demonstra, novamente, o potencial de predição da IL-8, dessa vez para a morte do paciente. Por fim, VARCHETTA et al., 2021 e MANDEL et al., 2020 não encontraram diferenças relevantes nos níveis de Interleucina 8 entre sobreviventes e mortos por COVID-19.

5 CONCLUSÃO

Dados analisados sugerem que as citocinas desempenham papel fundamental na fisiopatologia da COVID-19, uma vez que modulam a atividade inflamatória dos múltiplos estágios da infecção. A análise da concentração sérica do IFN- γ demonstrou, consistentemente, a elevação dessa citocina em pacientes infectados em relação a indivíduos saudáveis, além de alguns trabalhos relacionarem o IFN- γ à severidade da doença e a morte. Já a IL-4 apresentou-se, na maioria dos casos, não relacionada a progressão da doença, uma vez que se constitui como uma citocina anti-inflamatória. Entretanto, trabalhos encontraram níveis elevados de IL-4 na fase tardia da patologia do COVID-19, corroborando com o conhecimento da atuação dessa citocina na regeneração de danos, através do desenvolvimento de fibrose pulmonar, além das propriedades de controle dos níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o próprio INF- γ . Por fim, a análise dos níveis séricos da IL-8 demonstrou que esta citocina apresentou-se consistentemente elevada em todos os pacientes com COVID-19, exibindo boa capacidade de predição da gravidade e da mortalidade em pacientes infectados pelo vírus. Portanto, concluiu-se que o IFN- γ , a IL-4 e, em especial, a IL-8 influenciam na progressão da patologia da COVID-19, seja no desenvolvimento exacerbado da resposta inflamatória (IFN- γ e IL-8), seja nos processos de regeneração e modulação imunológica que ocorrem na fase tardia da doença (IL-4).

REFERÊNCIAS

- BEREKAA, M., M. Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. **Frontiers in Bioscience**, v. 26, n. 1, p. 117–139, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048778/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- BURGOS-BLASCO, B. et al. Hypercytokinemia in COVID-19: Tear cytokine profile in hospitalized COVID-19 patients. **Experimental Eye Research**, v. 200, p. 108253, nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949577/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675240/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- CHI, Y. et al. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 5, p. 746–754, 1 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563194/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- CHOUSTERMAN, B. G.; SWIRSKI, F. K.; WEBER, G. F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 5, p. 517–528, 29 maio 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28555385/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- CRISCI, C. D. et al. A Precision Medicine Approach to SARS-CoV-2 Pandemic Management. **Current Treatment Options in Allergy**, 8 maio 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391242/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- DE BIASI, S. et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 3434, 6 jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632085/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- DE LANG, A.; OSTERHAUS, A. D. M. E.; HAAGMANS, B. L. Interferon- γ and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells. **Virology**, v. 353, n. 2, p. 474–481, set. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860835/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- 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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839624/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- FRASER, D. D. et al. Inflammation Profiling of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. **Critical Care Explorations**, v. 2, n. 6, p. e0144, 1 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696007/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- GADOTTI, A. C. et al. IFN- γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. **Virus Research**, v. 289, p. 198171, nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979474/>. Acesso em 07 abr. 2022.
- GHAZAVI, A. et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. **Cytokine**, v. 137, p. 155323, jan. 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045526/>. Acesso em 07 abr. 2022.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349241/>. Acesso em 07 abr. 2022.

HAN, H. et al. Descriptive, Retrospective Study of the Clinical Characteristics of Asymptomatic COVID-19 Patients. **mSphere**, v. 5, n. 5, 7 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33028689/>. Acesso em 07 abr. 2022.

HO, I-CHENG.; MIAW, S.-C. Regulation of IL-4 Expression in Immunity and Diseases. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 31–77, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734408/>. Acesso em 07 abr. 2022.

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, 24 jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>. Acesso em 07 abr. 2022.

JANSSEN, N. A. F. et al. Dysregulated Innate and Adaptive Immune Responses Discriminate Disease Severity in COVID-19. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 223, n. 8, p. 1322–1333, 1 fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524124/>. Acesso em 07 abr. 2022.

KAK, G.; RAZA, M.; TIWARI, B. K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. **Biomolecular Concepts**, v. 9, n. 1, p. 64–79, 30 maio 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856726/>. Acesso em 07 abr. 2022.

KARKI, R. et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. **Cell**, v. 184, n. 1, p. 149-168.e17, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278357/>. Acesso em 07 abr. 2022.

KWON, J.-S. et al. Factors of Severity in Patients with COVID-19: Cytokine/Chemokine Concentrations, Viral Load, and Antibody Responses. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 6, p. 2412–2418, 2 dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33124544/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LI, H. et al. The prognostic value of IL-8 for the death of severe or critical patients with COVID-19. **Medicine**, v. 100, n. 11, p. e23656, 19 mar. 2021a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725924/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LI, J. et al. Dynamic changes in serum IL-6, IL-8, and IL-10 predict the outcome of ICU patients with severe COVID-19. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 4, p. 3706–3714, abr. 2021b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33615814/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LI, L. et al. Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease-2019 Patients. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 3432, 8 jan. 2021c. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488599/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LI, X. et al. Immune characteristics distinguish patients with severe disease associated with SARS-CoV-2. **Immunologic Research**, p. 1–7, 28 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989677/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LING, L. et al. Longitudinal Cytokine Profile in Patients With Mild to Critical COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 6 dez. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938289/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LIU, L. et al. Temporal Profiles of Antibody Responses, Cytokines, and Survival of COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort. **Engineering**, v. 7, n. 7, p. 958–965, jul. 2021a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34026297/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LIU, Y. et al. An inter-correlated cytokine network identified at the center of cytokine storm predicted COVID-19 prognosis. **Cytokine**, v. 138, p. 155365, 1 fev. 2021b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246770/>. Acesso em 07 abr. 2022.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835872/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LU, Q. et al. Changes of serum IL-10, IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF- α , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 9, 4 jul. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107113/>. Acesso em 07 abr. 2022.

LUO, W. et al. Circulating levels of IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- γ , and C-reactive protein are not associated with severity of COVID-19 symptoms. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 89–91, 19 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519779/>. Acesso em 07 abr. 2022.

MA, A. et al. High Levels of Circulating IL-8 and Soluble IL-2R Are Associated With Prolonged Illness in Patients With Severe COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 29 jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33584733/>. Acesso em 07 abr. 2022.

MAHMOUD SALEHI KHESHT, A. et al. Different T cell related immunological profiles in COVID-19 patients compared to healthy controls. **International Immunopharmacology**, v. 97, p. 107828, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091116/>. Acesso em 07 abr. 2022.

MANDEL, M. et al. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. **Cytokine**, v. 134, p. 155190, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673995/>. Acesso em 07 abr. 2022.

MCELVANEY, O. J. et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 6, p. 812–821, 15 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584597/>. Acesso em 07 abr. 2022.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34091116/>.

em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914789/>. Acesso em 07 abr. 2022.

OZSUREKCI, Y. et al. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19. **Journal of Medical Virology**, p. 10.1002/jmv.26683, 1 dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33225509/>. Acesso em 07 abr. 2022.

REMICK, D. G. Interleukin-8. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. Suppl, p. S466–S467, dez. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16340423/>. Acesso em 07 abr. 2022.

SCHRODER, K. et al. Interferon-gamma: an Overview of signals, Mechanisms and Functions. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 75, n. 2, p. 163–189, 1 fev. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14525967/>. Acesso em 07 abr. 2022.

SHIMABUKURO-VORNHAGEN, A. et al. Cytokine release syndrome. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 6, n. 1, 15 jun. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907163/>. Acesso em 07 abr. 2022.

SONG, J. et al. Distinct effects of asthma and COPD comorbidity on disease expression and outcome in patients with COVID-19. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 483–496, 11 ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716553/>. Acesso em 07 abr. 2022.

TODOROVIĆ-RAKOVIĆ, N.; WHITFIELD, J. R. Between immunomodulation and immunotolerance: The role of IFN γ in SARS-CoV-2 disease. **Cytokine**, v. 146, p. 155637, out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242899/>. Acesso em 07 abr. 2022.

VARCHETTA, S. et al. Unique immunological profile in patients with COVID-19. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 18, n. 3, p. 604–612, 1 mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060840/>. Acesso em 07 abr. 2022.

VAZ DE PAULA, C. B. et al. IL-4/IL-13 remodeling pathway of COVID-19 lung injury. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 29 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33122784/>. Acesso em 07 abr. 2022.

VAZ DE PAULA, C. B. et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 168, 24 dez. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35008594/>. Acesso em 07 abr. 2022.

VILLAR, M. et al. Characterization by Quantitative Serum Proteomics of Immune-Related Prognostic Biomarkers for COVID-19 Symptomatology. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 8 set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34566994/>. Acesso em 07 abr. 2022.

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. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526372/>. Acesso em 07 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report -51 SITUATION IN NUMBERS Total and New Cases in Last 24 Hours**. [s.l: s.n.].

Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10. Acesso em 15 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological update on COVID-19 - 21 December 2021**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---21-december-2021>. Acesso em 15 mar. 2022.

YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **Journal of Infection**, v. 80, n. 6, abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283152/>. Acesso em 07 abr. 2022.