

Papel das citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF-alfa) no prognóstico da COVID-19: Uma revisão sistemática

Role of inflammatory cytokines (IL-1, IL-6 and TNF-alfa) in the prognosis of COVID-19: A systematic review

Papel de las citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) en el pronóstico de la COVID-19: Una revisión sistemática

Recebido: 01/11/2025 | Revisado: 08/11/2025 | Aceitado: 09/11/2025 | Publicado: 11/11/2025

Bruno Coelho Duarte Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6850-0720>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: brunoduarteolv@gmail.com

Alessandra Braga Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0378-6582>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: ale.brama2016@gmail.com

Rodrigo Abrantes Jacinto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3366-5039>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: rodrigoabrantes98@hotmail.com

Isabelle Braga Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2102-3255>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: isa.brama2016@gmail.com

Gabriel Cerqueira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0808-6588>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: gcsgsb3@gmail.com

Luiz Alberto Ferreira Cunha da Câmara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1716-1751>
Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: lalbertocamara@hotmail.com

Catarina Piva Mattos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9538-7994>
Universidade de Rio Verde, Brasil

E-mail: catarina_pm@yahoo.com

Resumo

Introdução: Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF-alfa) têm sido implicados na gravidade da COVID-19, mas seu valor prognóstico permanece heterogêneo. **Objetivo:** Avaliar a associação entre IL-1, IL-6 e TNF-alfa e desfechos clínicos na COVID-19. **Metodologia:** Revisão sistemática seguindo PRISMA. Busca em PubMed com combinações de “Covid”, “interleukin” e “inflammatory cytokines”. Incluídos estudos em inglês/português com adultos/idosos com COVID-19, dosagem sérica de citocinas e relato de evolução clínica; excluídas revisões, coinfecções e textos sem acesso completo. Dos 94 registros, 11 estudos preencheram os critérios. **Resultados:** A maioria dos estudos mostrou IL-6 elevada em casos graves, associando-se a necessidade de oxigênio, ventilação mecânica, maior escore de gravidade e mortalidade; algoritmos baseados em IL-6 exibiram alta sensibilidade para prever necessidade de oxigênio. Em coortes longitudinais, IL-6 permaneceu persistentemente alta em não sobreviventes e caiu rapidamente em quadros não complicados. TNF-alfa esteve aumentado em doença grave e, em alguns estudos, mostrou elevação progressiva em não sobreviventes. IL-1 apresentou evidências mais escassas. Um estudo sugeriu que IL-6 pode favorecer trombose via liberação de alfa-defensinas. Houve heterogeneidade entre estudos, inclusive em controles e painéis de citocinas. **Conclusão:** IL-6 emerge como marcador prognóstico mais consistente da COVID-19, útil para estratificação de risco precoce. TNF-alfa pode complementar a predição; para IL-1, faltam dados robustos. São necessários estudos padronizados para validar pontos de corte e integrar citocinas a escores clínicos.

Palavras-chave: COVID-19; Citocinas; SARS-CoV-2.

Abstract

Introduction: Elevated levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, and TNF-alpha) have been implicated in the severity of COVID-19, but their prognostic value remains heterogeneous. **Objective:** To assess the association between IL-1, IL-6, and TNF-alpha and clinical outcomes in COVID-19. **Methods:** Systematic review following PRISMA guidelines. Searches were performed in PubMed using combinations of “Covid,” “interleukin,” and “inflammatory cytokines.” Studies in English or Portuguese involving adults/elderly with COVID-19, serum cytokine levels, and clinical evolution were included; reviews, coinfections, and unavailable full texts were excluded. Of 94 records, 11 met eligibility criteria. **Results:** Most studies showed elevated IL-6 in severe cases, associated with oxygen demand, mechanical ventilation, higher severity scores, and mortality. IL-6-based algorithms showed high sensitivity for predicting oxygen need. Longitudinal cohorts demonstrated persistently high IL-6 in non-survivors and a rapid decline in mild cases. TNF-alpha increased in severe disease and sometimes progressively in non-survivors. IL-1 evidence was scarce. One study linked IL-6 to thrombosis via alpha-defensin release. **Conclusion:** IL-6 emerges as the most consistent prognostic marker of COVID-19, useful for early risk stratification. TNF-alpha may complement prediction, while IL-1 requires further evidence. Standardized studies are needed to define cutoff values and integrate cytokines into clinical scoring.

Keywords: COVID-19; Cytokines; SARS-CoV-2.

Resumen

Introducción: Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) se han relacionado con la gravedad de la COVID-19, aunque su valor pronóstico sigue siendo heterogéneo. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre IL-1, IL-6 y TNF-alfa y los desenlaces clínicos en COVID-19. **Metodología:** Revisión sistemática conforme a PRISMA. Se realizaron búsquedas en PubMed utilizando las combinaciones “Covid”, “interleukin” e “inflammatory cytokines”. Se incluyeron estudios en inglés o portugués con adultos/mayores con COVID-19, niveles séricos de citocinas y evolución clínica; se excluyeron revisiones, coinfecciones y textos sin acceso completo. De 94 registros, 11 cumplieron los criterios. **Resultados:** La mayoría de los estudios mostró IL-6 elevada en casos graves, asociada con necesidad de oxígeno, ventilación mecánica, mayor puntuación de gravedad y mortalidad. Los algoritmos basados en IL-6 mostraron alta sensibilidad para predecir requerimiento de oxígeno. Las cohortes longitudinales evidenciaron IL-6 persistentemente alta en no sobrevivientes y rápida caída en cuadros leves. TNF-alfa aumentó en enfermedad grave y, en algunos casos, progresivamente en no sobrevivientes. La evidencia sobre IL-1 fue limitada. Un estudio vinculó IL-6 con trombosis mediante la liberación de alfa-defensinas. **Conclusión:** IL-6 destaca como el marcador pronóstico más consistente de la COVID-19, útil para la estratificación temprana del riesgo. TNF-alfa puede complementar la predicción; se requieren más datos sobre IL-1. Son necesarios estudios estandarizados para definir puntos de corte e integrar citocinas a los índices clínicos.

Palabras clave: COVID-19; Citocinas; SARS-CoV-2

1. Introdução

O SARS-CoV-2 é um novo coronavírus descoberto no final de 2019 na China e provoca a doença COVID-19, a qual é pouco compreendida. O espectro clínico da infecção causada por esse vírus é amplo, ou seja, os sinais e sintomas de pacientes contaminados podem oscilar entre um quadro gripal simples até uma pneumonia grave (Oliveira Lima, 2020).

Todavia, por conta de a pneumonia induzida por essa doença corriqueiramente causar Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), acredita-se que esta seja secundária a uma resposta imunológica exagerada associada à infecção viral grave da COVID-19, que leva a uma síndrome de liberação de citocinas (SRC) conhecida como “tempestade de citocinas” – a qual, por sua vez, pode causar falência de múltiplos órgãos (Yonas *et al.*, 2020).

As citocinas são polipeptídios ou glicoproteínas extracelulares, produzidas por células do sistema imunológico e que podem agir em diversos tipos celulares (pleiotropia). Algumas dessas glicoproteínas podem intensificar a resposta inflamatória (pró-inflamatórias), como as interleucinas (IL) 1 e 6. A IL-1 produz inflamação sistêmica por meio da ativação da ciclooxygenase-2 e com a formação de prostaglandina E2 (PGE2), que induzirá à febre. Outrossim, a IL-6 causa febre e, frente a estímulos infecciosos, é um dos mediadores fundamentais na indução da síntese e liberação das proteínas de fase aguda pelo fígado (Oliveira *et al.*, 2019).

Paralelamente, sabe-se que altos níveis de citocinas pró-inflamatórias são evidentes em pacientes infectados pelo coronavírus, principalmente em casos graves (Huang *et al.*, 2020). Ademais, a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos pode

estar presente em uma parte considerável dos pacientes e está ligada à inflamação sistêmica, que é gerada e intensificada pela ação de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa (Pecly *et al.*, 2021).

Diante disso, fica evidente a necessidade de avaliar de forma mais profunda a associação entre as citocinas inflamatórias e o prognóstico de pacientes com COVID-19, uma vez que não é claro se a influência dos níveis desses marcadores inflamatórios interfere na evolução da doença. O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre IL-1, IL-6 e TNF-alfa e desfechos clínicos na COVID-19.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e qualitativa em relação às discussões realizadas sobre os artigos realizados (Pereira *et al.*, 2018) num estudo bibliográfico do tipo de revisão sistemática (Snyder, 2019).

Trata-se de uma Revisão Sistemática da Literatura e a seleção de artigos científicos que constituirão esta revisão seguirá as orientações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher *et al.*, 2016). Essa pesquisa será realizada a fim de comprovar uma possível relação entre a gravidade da doença COVID-19 e os níveis séricos de citocinas inflamatórias apresentado pelos pacientes.

A busca e análise de dados foi feita por meio da base de dados PubMed. Os descritores utilizados na plataforma PubMed foram os seguintes: “Covid” AND “Interleukin”; “Covid” AND “inflammatory cytokines” e “Covid” AND “(SARS COV 2 OR COVID)” AND “inflammatory cytokines”.

Desse modo, de maneira sistemática, a pesquisa foi feita em busca de artigos completos na língua inglesa ou portuguesa. Dados oriundos de estudos de coorte retrospectivos, coorte prospectivos, séries de casos e relatos de casos foram incluídos na busca. Os critérios de elegibilidade definidos para realização da busca foram: trabalhos realizados com pacientes adultos e/ou idosos infectados com COVID-19, que tenham sido avaliados quanto aos níveis séricos de citocinas inflamatórias e, por fim, que tenha sido feita a descrição da evolução clínica desses pacientes em relação a controles saudáveis. Dessa maneira, foi possível analisar a estreita relação entre a evolução do quadro clínico (até à recuperação ou óbito) desses pacientes com as citocinas inflamatórias.

Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, em outro idioma que não o inglês ou português, sem resumos disponíveis e coinfeção. Vale ressaltar que este estudo, por ser uma revisão sistemática feita a partir de dados de artigos já publicados, a aprovação ética, de acordo com a Resolução nº 466/12 e Resolução nº 510/16, não se fez necessária.

3. Resultados e Discussão

Foram recuperados, pelas chaves de busca utilizadas, 94 artigos. Após a leitura dos resumos, 3 artigos foram excluídos por estarem duplicados e 49 por não relacionarem os níveis de citocinas inflamatórias com o quadro clínico dos pacientes. Ainda, 8 foram excluídos pela não obtenção do texto completo. Foram, então, selecionados 34 artigos para a leitura completa. Destes, 23 foram excluídos por não se adequarem aos objetivos propostos, restando 11 artigos para a revisão sistemática. Os estudos selecionados estão na Figura 1.

Figura 1 - Síntese dos estudos encontrados nesta revisão sistemática.



Fonte: Elaborado pelos Autores.

Um estudo coorte avaliou, longitudinalmente, tanto em pacientes sintomáticos ($n = 75$) quanto assintomáticos ($n = 85$), células T específicas para SARS-CoV-2 e secreção de citocinas no sangue total. Assim, identificou que indivíduos assintomáticos mostraram um aumento na produção de IFN- γ e IL-2. Isso foi associado à secreção proporcional de IL-10 e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e IL-1 β), o que protege o hospedeiro sem causar doença. Isso não foi identificado em indivíduos sintomáticos, que apresentaram uma secreção desproporcional de citocinas inflamatórias (Le Bert *et al.*, 2021). Essa conclusão apresentada pela pesquisa corrobora com outro estudo, que observou que a infecção por SARS-CoV-2 causou liberação excessiva de citocinas inflamatórias, sendo que a IP-10 e IL-6 foram de fato significativamente elevadas, mas retornaram a faixa quase normal com a recuperação (Yan *et al.*, 2021a).

De forma semelhante, outro estudo analisou as respostas imunes em 32 pacientes com COVID-19 grave - isto é, todos apresentavam dispneia com necessidade de suprimento variável de oxigênio -, alguns dos quais faleceram. Assim, observaram que há uma capacidade reduzida de secretar interferon gama (IFN- γ). Já os níveis séricos de IL-6 eram aumentados com mais frequência em pacientes falecidos do que nos sobreviventes. Além disso, ressaltam que os monócitos secretaram quantidades abundantes de IL-6, IL-8 e IL-1 β , que persistiram, mesmo que em níveis mais baixos, várias semanas após a recuperação ($r = 0,42$, $p = 0,007$). Concluíram, assim, que uma resposta imune exagerada prevalece na infecção grave por SARS-CoV-2, provavelmente impulsionada por uma secreção descontrolada de citocinas inflamatórias por monócitos (Varchetta *et al.*, 2021).

Pacientes com COVID-19 com desconforto respiratório que foram hospitalizados ($n=22$) foram analisados prospectivamente quanto às características clínicas da doença e citocinas plasmáticas solúveis em associação com a gravidade

da doença, juntamente com 14 controles saudáveis. Foi identificado que os pacientes doentes produziram mais citocinas inflamatórias sistêmicas, tendo em vista que oito citocinas inflamatórias críticas aumentaram significativamente no plasma destes 19 em comparação com os controles – entre elas estão: IL-6, IL-8, IL-1 α e TNF- α . Outrossim, como várias dessas citocinas também podem atuar como quimiocinas, isso pode exacerbar a inflamação. Os autores revelaram que a IL-6 foi altamente significativa, bem como aumentou independentemente da gravidade da doença e seus níveis são capazes de classificar pacientes infectados com COVID-19 em 99% das vezes quando analisados. Ademais, é provável que essa citocina desempenhe um papel desencadeante na tempestade de citocinas durante a resposta imune inata inicial ao SARS-CoV-2. Por fim, constataram que pacientes com COVID-19 apresentaram uma típica tempestade de citocinas imunes inatas e aumento no TNF-alfa em pacientes com doença grave em comparação com doença moderada (potencial biomarcador) (Petrey *et al.*, 2021).

Por outro lado, um estudo realizado com 36 pacientes imunocompetentes não COVID-19 e 27 COVID-19 – ambos com pneumonia grave - foram comparados quanto às características clínicas e biológicas (incluindo concentrações plasmáticas de 30 citocinas). Apesar da gravidade respiratória semelhante, pacientes com COVID-19 necessitaram de ventilação mecânica por um período significativamente maior do que os pacientes sem a doença (15 [7-22] vs. 4 (0-15) dias; $p = 0.0049$), porém apresentaram níveis mais baixos da maioria das citocinas inflamatórias clássicas – entre elas IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Todavia, o grupo com COVID-19 apresentou uma resposta da relação entre citocinas inflamatórias/anti-inflamatórias mais alteradas (razões entre IL-6/IL-10 e TNF- α /IL-10) (Blot *et al.*, 2020).

Em contrapartida, uma coorte constituída por 46 adultos com infecção por SARS-CoV-2, que dividiu os participantes de acordo com os estágios da doença (I – quadros leve; IIa - tosse, febre alta, dispneia; IIb - tosse, febre alta, dispneia, hipoxemia e III - insuficiência respiratória grave com prognóstico desfavorável), observou que os níveis de IL-6 foram diferentes entre os estágios da doença – sendo significativamente menores no estágio I do que nos demais estágios ($p = 0.0234$, $p = 0.0002$ e $p < 0.0001$, em relação aos estágios IIa, IIb e III, respectivamente). Encontraram uma correlação negativa significativa entre os níveis de IL-6 com saturação periférica de oxigênio (SpO₂) ($r = -0.324$, $p = 0.0075$) e pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) ($r = -0.335$, $p = 0.0026$), mostrando que a IL-6 se correlaciona com insuficiência respiratória. Ademais, ao comparar os marcadores inflamatórios disponíveis na rotina clínica, encontraram uma correlação positiva entre IL-6 e proteína C reativa (PCR) ($r = 0.550$, $p < 0.0001$) – porém, a IL-6 se comporta como um melhor preditor de progressão da doença e foi o preditor mais significativo do grupo de não sobreviventes. Diante disso, a IL-6 se mostra como ferramenta relevante para avaliação prognóstica, principalmente como preditor de desfecho (Santa Cruz *et al.*, 2021).

Paralelamente, um estudo prospectivo com paciente com COVID-19 demonstrou que a IL-6 estimulou a liberação de a-defensinas dos neutrófilos, acelerando, assim, a coagulação e inibindo a fibrinólise no sangue humano. Isso se dá por conta da intensa deposição de alfa-defensinas na vasculatura e trombos pulmonares (fato revelado pela imuno-histoquímica). Os autores citam também que os níveis de IL-6 foram acentuadamente elevados na admissão (284 ± 69 pg/ml, $n = 29$) quando comparados a controles saudáveis (2.9 ± 0.3 pg/ml, $n = 15$; $P < 0.05$. ANOVA) e aumentaram durante a internação. Além disso, os níveis médios e de pico foram maiores naqueles com doença grave quando comparado a quadros mais leves (média: 5.674 ± 3.061 pg/ml vs 1.288 ± 698 pg/ml; pico: 1.636 ± 69 pg/ml vs 481 ± 19 pg/ml; $P < 0.01$). Portanto, esse estudo descreve uma ligação entre a inflamação e o risco de tromboembolismo e potencialmente em outras condições pró-trombóticas inflamatórias - esses achados refletem o padrão de coagulação relatado nos casos de COVID-19 (Abdeen *et al.*, 2021).

Um estudo observacional prospectivo avaliou a acurácia dos sinais clínicos e de biomarcadores de disfunção inflamatória em pacientes com COVID-19 em predizer intubação/mortalidade em 30 dias e necessidade de oxigênio. Dos 76 pacientes incluídos com COVID-19, 24 eram pacientes ambulatoriais ou hospitalizados sem necessidade de oxigênio, 35 hospitalizados com necessidade de oxigênio e 17 intubados/falecidos. Diante disso, concluíram que a IL-6 teve a melhor

precisão para a necessidade de oxigênio em 30 dias (AUROC, 0.80, IC 95%, 0.68-0.92) - e um algoritmo baseado em IL-6 teve sensibilidade de 98% e razão de verossimilhança negativa de 0,04 para necessidade de oxigênio em 30 dias. Portanto, concentrações de IL-6 em COVID-19 não só têm boa acurácia preditiva para intubação/mortalidade e necessidade de oxigênio, mas também os algoritmos baseados nessa citocina são altamente sensíveis para identificar pacientes com resultados adversos e podem servir como ferramentas de triagem precoce (Van Singer *et al.*, 2021).

Uma coorte com pacientes com COVID-19, ao avaliar o impacto da idade na circulação de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8 e TNF), observaram que os níveis plasmáticos de IL-6 e IL-8 parecem aumentar com a idade (IL-6 $p = 0,017$, IL-8 $p = 0,003$), mas, surpreendentemente, TNF não foi associado à idade ($p = 0,72$) – essa surpresa ocorreu porque, segundo os autores, estudos anteriores mostraram que os níveis de IL-6 e TNF representam preditores independentes e significativos de gravidade da doença e morte. Quanto aos níveis de IL-6, os pacientes com desfecho não complicado apresentaram níveis mais baixos de IL-6, seguidos por pacientes tratados na UTI e níveis mais altos de IL-6 sendo medidos em não sobreviventes ($p < 0,001$) – outrossim, pacientes sem complicações apresentam um rápido declínio de IL-6 ao longo do tempo, enquanto os não sobreviventes apresentam níveis persistentemente elevados de IL-6. Por fim, apesar de os níveis de IL-8 terem sido maiores em não sobreviventes, é importante notar que uma diferença entre IL-6 e IL-8 foi que, na admissão, os pacientes com doença não complicada apresentaram níveis plasmáticos de IL-8 semelhantes ou até maiores em comparação aos pacientes da UTI, o que pode explicar porque a IL-6, mas não a IL-8, foi preditiva de desfecho em algumas coortes, porém não mostrou diferenças significativas em outras coortes e sugere que as alterações da IL-6 ocorrem mais precocemente no curso natural da doença (Pirabe *et al.*, 2021).

Outro estudo foi realizado com pacientes críticos com COVID-19, sendo que 63% desses apresentaram SDRA com necessidade de ventilação mecânica. Foi identificado que, na admissão, pacientes com COVID-19 gravemente doentes apresentavam níveis plasmáticos elevados de citocinas pró e anti-inflamatórias. Já ao correlacionar os parâmetros imunológicos na admissão na UTI, foram observadas correlações significativas entre o aumento da concentração pró-inflamatória de IL-6 e aumento dos níveis de TNF- α e IL-10 (correlações positivas). A concentração inicial de IL-6 aumentada foi correlacionada com a gravidade inicial - conforme medido pelo escore de avaliação de falência orgânica relacionada à sepse (SOFA). Ademais, ao classificar os pacientes em três grupos de acordo com níveis semiquantitativos de viremia, o grupo de pacientes com maior carga viral apresentou não apenas maiores concentrações plasmáticas de IL-6 na admissão, mas também uma pontuação SOFA maior e mortalidade aumentada – o que sugere que a resposta imune está positivamente associada à carga viral. Já pacientes sem SDRA apresentaram um perfil imunológico diferente dos pacientes com SDRA, incluindo menores níveis de citocinas e escores de gravidade - exceto para IL-6 e TNF- α . Somado a isso, não foi observado diferença entre sobreviventes e não sobreviventes em relação à maioria dos parâmetros imunológicos - apenas TNF- α plasmático apresentou uma cinética específica, pois foi a única citocina a subir lentamente durante o seguimento e seus níveis foram significativamente maiores em pacientes não sobreviventes (divergindo, assim, do estudo anteriormente citado) (Venet *et al.*, 2021).

Do mesmo modo, um estudo de coorte prospectivo, realizado com pacientes hospitalizados ($n = 34$) com COVID-19, analisou citocinas plasmáticas e investigou sua associação com IR e tratamento em UTI. Os pacientes com IR e/ou tratados em UTI apresentaram aumento geral dos níveis sistêmicos de citocinas – e níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias estavam presentes em pacientes com COVID-19 grave. As IL-6, IP-10, IL-1ra e MCP-1 mostraram as melhores associação com IR grave na análise ROC (AUC 0.79–0.80, $p < 0.05$). Nesse caso, IL-6 e MCP-1, particularmente, devem ser mais explorados como biomarcadores para identificar pacientes em risco de IR grave e como alvos para melhores estratégias de tratamento (Jøntvedt Jørgensen *et al.*, 2020).

Nesta revisão sistemática ficou evidenciado uma relação direta entre os níveis das citocinas inflamatórias e o curso da doença COVID-19, com destaque para a interleucina 6 (IL-6) - sendo que quanto maior forem os níveis dessas proteínas e, consequentemente, o quadro inflamatório, maior a chance de o paciente evoluir com gravidade.

Esses resultados são fortalecidos por uma metanálise que confirmou que pacientes com COVID-19 grave têm concentrações mais altas de IL-6 do que pacientes com COVID-19 não grave, sendo que pacientes com altos níveis de IL-6 na admissão apresentam maior risco de desenvolver uma forma grave ou crítica da doença, exigindo ventilação e UTI, bem como evoluir para síndrome de angústia e falência de múltiplos órgãos. Além disso, cita que a doença se correlaciona com o aumento da inflamação desde o estágio inicial da infecção até o estágio final, com aumento da liberação de citocinas. Por fim, a pesquisa esclarece que, apesar de ter se dedicado principalmente à IL-6, existem outras citocinas conhecidas por terem um papel potencial na síndrome de liberação de citocinas, por exemplo a TNF- α , o que também está de acordo com este estudo (Mojtabavi, Saghazadeh, & Rezaei, 2020).

Outra metanálise evidenciou que COVID-19 grave está associada a níveis mais altos de marcadores inflamatórios do que uma doença leve. Portanto, o rastreamento desses marcadores pode permitir a identificação precoce e como fatores prognósticos significativos da doença. Entre esses marcadores estão a interleucina-6 (WMD: 23.87, IC 95%: 15.95–31.78) e interleucina -10 (WMD: 2.12, IC 95%: 1.97–2.28), as quais também foram identificadas no presente estudo (Ji *et al.*, 2020). Do mesmo modo, um estudo do mesmo tipo (metanálise) feito com setenta e um estudos, envolvendo 8.647 pacientes, obteve uma conclusão semelhante, ao relatar que, IL-6 e IL-10 aumentaram significativamente com o agravamento do COVID-19 e a identificação dessas citocinas fornece orientação para o tratamento precoce. Além disso, cita que a contagem de IL-1 β foi significativamente elevada em pacientes críticos – fato também evidenciado nesta revisão sistemática (Yan *et al.*, 2021b).

Algumas referências mostraram que os níveis aumentados de citocinas inflamatórias ocorrem independente da gravidade da doença. Isso mostra que a COVID-19 é um bom modelo de inflamação aguda, o que está de acordo com (Lenoir *et al.*, 2021), que revelou que os níveis séricos médios de citocinas inflamatórias, PCR, IL-6 e TNF- α , foram significativamente maiores durante a infecção ($P < 0,001$). Porém, vale ressaltar que em todas as fontes aqui estudadas, nos pacientes com SARS-CoV-2 com maiores repercussões sintomáticas, foi identificado um desequilíbrio entre secreção de citocinas anti-inflamatórias e inflamatórias – e não apenas o aumento dos níveis dessas.

Outrossim, os resultados deste estudo mostram que a IL-6 aumenta o risco de tromboembolismo, uma vez que estimula a liberação de alfa-defensinas dos neutrófilos, as quais aceleram a coagulação ao serem depositadas na vasculatura e inibem a fibrinólise. Isso também foi abordado por (Casella, 2020) que esclarece que as citocinas inflamatórias ativam a coagulação, bem como inibem a fibrinólise e as vias anticoagulantes, como a antitrombina.

Apesar dos resultados apresentados terem sido feitos após uma análise rigorosa dos dados, este estudo apresenta algumas limitações, principalmente em relação a falta de dados suficientes para avaliação mais aprofundada de outras citocinas inflamatórias importantes, como IL-1 e TNF- α . A IL-1 não foi ressaltada pelos artigos. A heterogeneidade observada entre os estudos selecionados dificultou que a análise isolada e direcionada de algumas citocinas fosse realizada, uma vez que a maioria das fontes abordavam diversas citocinas de categorias diferentes simultaneamente.

4. Conclusão

O papel das citocinas inflamatórias no prognóstico da COVID-19 parecer ser crucial, uma vez que indivíduos assintomáticos ou com desfechos não complicados, na maior parte das vezes, apresentam uma secreção menor dessas proteínas e isso parece estar associado a quadros mais leves, enquanto indivíduos sintomáticos apresentam uma secreção aumentada de

citocinas inflamatórias. Já em pacientes graves, a secreção dessas substâncias tende ser ainda maior, até mesmo descontrolada – o que parece estar diretamente ligado ao quadro.

Em relação a avaliação prognóstica da COVID-19, a IL-6 se mostrou como preditor mais significativo (possui boa acurácia preditiva). Aparentemente, a explicação disso se deve ao aumento nos níveis da IL-6 ocorrer mais precocemente que outras citocinas (portanto, pode ser correlacionada com a gravidade inicial) e continuar persistentemente elevado – tornando-a um bom preditor de progressão da doença. Ademais, em pacientes sem complicações o declínio da IL-6 tende ser mais rápido, revelando um prognóstico melhor. Por fim, a TNF- α aparenta ser um bom biomarcador de gravidade da infecção por SARS-CoV-2, uma vez que na maioria dos casos seus níveis sobem significativamente e regularmente – todavia esses resultados precisam de uma investigação mais aprofundada devido às divergências entre as pesquisas.

Essas descobertas revelam um perfil imunológico único em pacientes com COVID-19, que ajudará a projetar tratamentos eficazes específicos para essa doença potencialmente mortal. Porém, mais estudos são necessários para esclarecer a patogênese induzida pela inflamação observada durante a infecção, a qual gera resultados ruins para alguns pacientes.

Referências

- Abdeen, S., et al. (2021). *Alpha-defensins: Risk factor for thrombosis in COVID-19 infection*. *British Journal of Haematology*, 194(1), 44–52. <https://doi.org/10.1111/bjh.17442>
- Blot, M., et al. (2020). *The dysregulated innate immune response in severe COVID-19 pneumonia that could drive poorer outcome*. *Journal of Translational Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02594-2>
- Casella, I. B. (2020). *Physiopathology of SARS-CoV-2-infection-associated thrombosis*. *Jornal Vascular Brasileiro*. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200105>
- Huang, C., et al. (2020). *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Ji, P., et al. (2020). *Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis*. *Medicine*, 99(47), e23315. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023315>
- Jøntvedt Jørgensen, M., et al. (2020). *Increased interleukin-6 and macrophage chemoattractant protein-1 are associated with respiratory failure in COVID-19*. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78466-9>
- Le Bert, N., et al. (2021). *Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection*. *Journal of Experimental Medicine*, 218(5). <https://doi.org/10.1084/jem.20202617>
- Lenoir, C., et al. (2021). *Impact of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) on cytochromes P450 activity assessed by the Geneva cocktail*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 110(5), 1358–1367. <https://doi.org/10.1002/cpt.2412>
- Moher, D., et al. (2016). *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 20(2), 148–160. <https://doi.org/10.14306/renhyd.20.2.164>
- Mojtabavi, H., Saghazadeh, A., & Rezaei, N. (2020). *Interleukin-6 and severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. *European Cytokine Network*. John Libbey. <https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0459>
- Oliveira Lima, C. M. A. (2020). *Information about the new coronavirus disease (COVID-19)*. *Radiologia Brasileira*. Colégio Brasileiro de Radiologia. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>
- Oliveira, C. M. B., et al. (2019). *Citocinas e dor*. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 61(2), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.06.006>
- Pecly, I. M. D., et al. (2021). *A review of COVID-19 and acute kidney injury: From pathophysiology to clinical results*. *Brazilian Journal of Nephrology*, 43, 551–571. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0179>
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Petrey, A. C., et al. (2021). *Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex*. *Journal of Leukocyte Biology*, 109(1), 55–66. <https://doi.org/10.1002/JLB.3COV0820-466R>
- Pirabe, A., et al. (2021). *Age related differences in monocyte subsets and cytokine pattern during acute COVID-19: A prospective observational longitudinal study*. *Cells*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/cells10123567>
- Santa Cruz, A., et al. (2021). *Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia*. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.613422>

Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333-9. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>.

Van Singer, M., et al. (2021). *COVID-19 risk stratification algorithms based on sTREM-1 and IL-6 in emergency department*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(1), 99–106.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.018>

Varchetta, S., et al. (2021). *Unique immunological profile in patients with COVID-19*. *Cellular and Molecular Immunology*, 18(3), 604–612. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00557-9>

Venet, F., et al. (2021). *Longitudinal assessment of IFN-I activity and immune profile in critically ill COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome*. *Critical Care*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03780-6>

Yan, Q., et al. (2021a). *Longitudinal peripheral blood transcriptional analysis reveals molecular signatures of disease progression in COVID-19 patients*. *The Journal of Immunology*, 206(9), 2146–2159. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001393>

Yan, W., et al. (2021b). *Differences of blood cells, lymphocyte subsets and cytokines in COVID-19 patients with different clinical stages: A network meta-analysis*. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06687-3>

Yonas, E., et al. (2020). *Elevated interleukin levels are associated with higher severity and mortality in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression*. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(6), 2219–2230. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.011>