



**CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**GABRIELA CRUZ LIMA**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DAS CITOCINAS IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  E  
TNF- $\alpha$  EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV 2**

**Salvador  
2022**

GABRIELA CRUZ LIMA

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DAS CITOCINAS IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  E  
TNF- $\alpha$  EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV 2 EM  
SALVADOR, BAHIA.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública, como parte  
dos requisitos para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Gúbio Soares.

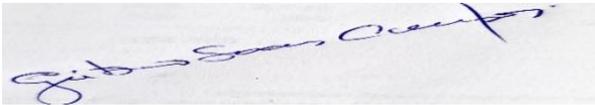
Salvador  
2022

**GABRIELA CRUZ LIMA**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DAS CITOCINAS IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$  E TNF- $\alpha$  EM  
PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV 2 EM SALVADOR, BAHIA.**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Salvador – BA, dia mês ano.



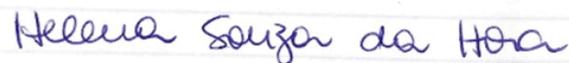
---

Prof. Dr. Gúbio Soares



---

Prof. Dr. Gabriel Queiroz



---

Ma. Helena da Hora

## **Agradecimentos**

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso contou com a ajuda de diversas pessoas, dentre as quais agradeço:

Primeiramente a minha mãe Eliene Cruz por me proporcionar a realização deste sonho, por sempre acreditar no meu potencial e ser a melhor mãe que eu poderia ter tido nessa vida.

Ao meu orientador Gúbio Soares e Prof. Silvia Sardi, pela dedicação de suas orientações prestadas na elaboração deste trabalho e colaborando no desenvolvimento das minhas ideias.

Aos meus professores da faculdade pela ajuda e ensinamentos durante toda a trajetória acadêmica pré e durante TCC.

Ao professor Gabriel Nonato que além de um professor foi um amigo durante toda a graduação.

Ao professor Adriano pela ajuda na realização estatística deste trabalho e seus ensinamentos.

Ao meu namorado Gabriel Rocha que além de todo apoio emocional ajudou na construção deste trabalho e sempre acreditou no meu potencial.

Aos meus amigos por todo apoio motivacional e por fazer parte desta trajetória comigo.



Dedico esse trabalho aos meus pais  
Eliene Nascimento, Nivaldo Lima e para  
toda a minha família.

## SUMÁRIO

<b>Artigo científico</b> .....	4
<b>Referências</b> .....	20
<b>Anexo</b> .....	23

## Artigo científico

# AVALIAÇÃO DO PERFIL DAS CITOCINAS IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ E TNF- $\alpha$ EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV2

## EVALUATION OF THE PROFILE OF IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ AND TNF- $\alpha$ CYTOKINES IN PATIENTS INFECTED WITH SARS-CoV2

Gabriela Cruz Lima<sup>1</sup>

### Resumo

Com a pandemia causada pela síndrome respiratória aguda grave SARS-CoV-2, o mundo passou a ter que enfrentar este vírus, e suas consequências no organismo humano. O objetivo do estudo foi avaliar as citocinas plasmáticas das amostras de pacientes infectados por SARS-Cov2 do setor UTI e enfermaria de um hospital público de referência em Salvador, Bahia. Trata-se de estudo do tipo experimental observacional descritivo tem como base a realização de ensaios imunológicos ELISA para detecção de citocinas IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  com a finalidade de observar o perfil das mesmas em pacientes de quadros leves e agudos pela infecção por SARS-CoV 2. As amostras correspondentes a pacientes de UTI e enfermaria foram analisadas e observou se que os valores destas citocinas correspondiam na sua grande maioria entre 14pg/mL até 153 pg/mL (n=33) sendo o valor extremo de 153 pg/mL correspondente a um paciente do setor UTI. Com relação aos pacientes da unidade de terapia intensiva (UTI) no perfil das citocinas pro-inflamatórias foi observado que correspondeu aos valores mais altos, isto baseia se no fato que estes pacientes estão com o quadro inflamatório maior que os pacientes do setor da enfermaria. Tendo em vista os aspectos analisados foi possível concluir os objetivos desse trabalho, avaliar as citocinas IL-6, IL-10, IL-1B e TNF em pacientes infectados por SARS-CoV-2 do setor enfermagem e UTI de um hospital de referência em Salvador-Ba.

**Palavras-chave:** Sars-CoV-2. UTI. Citocinas. Enfermaria.

### Abstract

With the pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2, the world now has to face this virus, and its consequences on the human body. The aim of the study was to evaluate the plasma cytokines of samples from patients infected with SARS-Cov2 from the ICU sector and ward of a public referral hospital in Salvador, Bahia. This is a descriptive observational experimental study based on immunological assays for the detection ELISA of IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  cytokines in order to observe their profile in patients with mild and severe conditions. infections by SARS-CoV 2. The samples corresponding to ICU and ward patients were analyzed and it was observed that the values of these cytokines corresponded mostly between 14pg/mL to 153 pg/mL (n=33) being the value extreme of 153 pg/mL corresponding to a patient in the ICU sector. With regard to intensive care unit (ICU) patients, the profile of pro-inflammatory cytokines was observed to correspond to the highest values, this is based on the fact that these patients have a higher inflammatory condition than patients in the ward sector. In view of the analyzed aspects, it was possible to conclude the objectives of this work, to evaluate the cytokines IL-6, IL-10, IL-1B and TNF in patients infected by SARS-CoV-2 in the nursing and ICU sector of a reference hospital in Salvador BA.

---

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. E-mail: gabacruzlm@gmail.com.

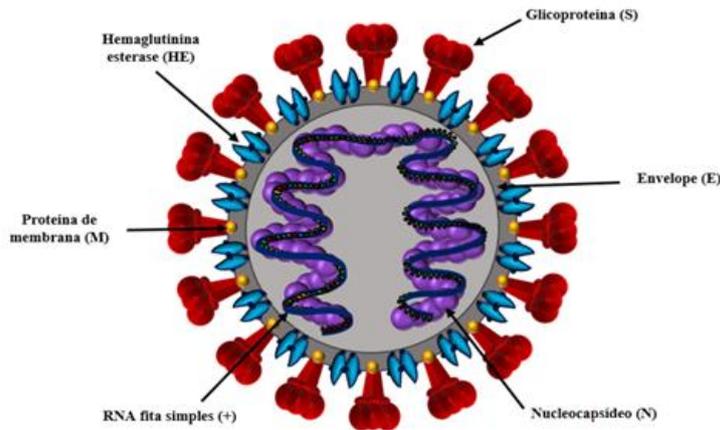
## Introdução

Até meados do ano de 2002, os coronavírus humanos eram conhecidos apenas por causarem infecções respiratórias brandas, com quadros semelhantes ao resfriado comum, sem grande relevância para a saúde pública. No entanto, durante os anos de 2002 e 2004 houve os primeiros relatos de casos graves causados pela infecção do coronavírus síndrome respiratória aguda grave SARS-CoV<sup>1</sup> (Kirtipal, *et al.* 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), notificou em 31 de dezembro de 2019 o alerta sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Tratava-se de uma nova cepa do subgênero Sarbecovirus, o SARS-CoV2. Em 11 de março de 2020, a doença causada pelo vírus SARS-CoV2 chamada de COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia, havendo uma grande corrida na procura de tratamentos e metodologias diagnósticas mais eficazes e rápidas para o controle da doença<sup>2</sup> (OPAS, 2021).

O SARS-CoV2 possui o genoma composto por um RNA fita simples, não segmentado e com polaridade positiva. É um vírus que possui uma membrana lipoproteica externa, caracterizado como envelope, O RNA genômico do SARSCoV-2 possui aproximadamente 30 kb e, está entre os maiores vírus de RNA identificados até o momento (Borges *et al.*, 2020)<sup>3</sup>. O envelope que envolve o nucleocapsídeo é formado por uma bicamada lipídica, na qual estão ancoradas as proteínas de espícula S (Spike), membrana (M) e as proteínas hemaglutinina (HE) (Helmy *et al.*, 2020)<sup>4</sup>.

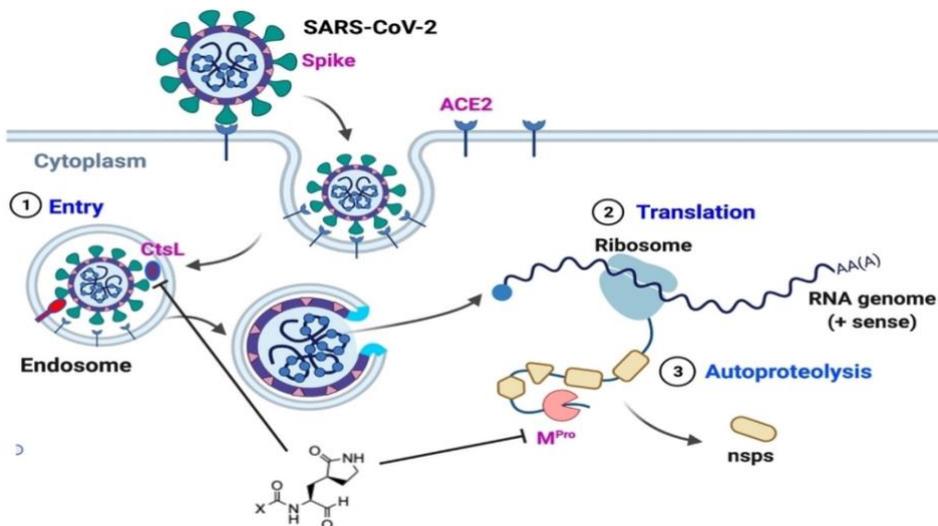
**Figura 1-** Estrutura da partícula viral de SARS-CoV-2. O RNA do vírus está localizado no interior da partícula viral e encontra-se associado a proteínas denominadas nucleocapsídeos (N). Na superfície do envelope estão as proteínas de membrana (M), as glicoproteínas spike (S) e as proteínas hemaglutinina-esterase (HE).



**Fonte:** Cruz *et al.*, (2021).

A ligação do vírus com a célula-alvo ocorre através da proteína S, que interage com os receptores celulares do hospedeiro. Essa proteína entra em contato com o receptor celular proteico, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presente principalmente nas células pulmonares. O TMPRSS2 facilita a entrada viral na superfície da membrana plasmática clivando a proteína de espícula em múltiplos locais, para que a fusão entre as membranas celulares viral e hospedeira possa ocorrer, enquanto a catepsina L ativa o SARS-CoV-2 Spike em endossomos e pode compensar a entrada em células que não possuem TMPRSS2<sup>5</sup> (Harrison *et al.*, 2020). Após a introdução do RNA viral na célula hospedeira, um endossomo é formado logo o vírus é retido e multiplicado. Posteriormente, as moléculas de RNA<sup>+</sup> produzidas dentro dos endossomos são liberadas, e a síntese das proteínas virais acontece<sup>6</sup> (Uzunian, *et al.*, 2020).

**Figura 2** - Desenho esquemático da entrada do SARS-CoV-2. Ligação da proteína S do vírus SARS-CoV2 com o receptor ACE2 da célula do hospedeiro e replicação.



Fonte: Xinyu R. Ma, (2021).

A alta capacidade de disseminação viral do SARS-CoV2 no hospedeiro está ligada à evasão da resposta imune inata no indivíduo infectado<sup>7</sup> (Felsenstein *et al.*, 2020). O mecanismo da imunidade inata constitui a primeira linha de defesa antiviral e é essencial para o desenvolvimento da resposta adaptativa ao vírus<sup>8</sup> (Vabret *et al.*, 2020).

No contexto do sistema imune inato normal, macrófagos, monócitos, células dendríticas e neutrófilos expressam uma variedade de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) são receptores que detectam padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), moléculas expressas pelos patógenos como componentes de estrutura de parede celular ou do material genético. Entre os PRRs, a família de receptores toll-like (TLRs) ligados à membrana reconhece principalmente os PAMPs no meio extracelular e em menor proporção no meio intracelular<sup>9</sup> (Soy *et al.*, 2020).

O reconhecimento de PAMPs pelos PRRs desencadeia a ativação da expressão de fatores de transcrição indutores de citocinas pró-inflamatórias, como NF- $\kappa$ B, bem como a ativação de fatores reguladores de interferon que medeiam a resposta antiviral dependente de interferon tipo I. Reconhecem também padrões moleculares associados a perigo (DAMPs), que apontam moléculas liberadas por células lesadas, infectadas ou estressadas e dessa forma ativam a inflamação<sup>10</sup> (Dias *et al.*, 2020).

A ligação de DAMPs ativa os NLRs que são um conjunto adicional e diferente de receptores compostos por vários domínios desencadeando a formação de complexos proteicos de alto peso molecular chamados inflamassomas, que convertem a procaspase-1 em caspase-1 ativa. Então, a caspase-1 converte proIL-1 $\beta$  em IL-1 $\beta$  ativa que é mediador endógeno leucocítico muito importante<sup>11</sup> (Schanappauf *et al.*, 2019).

A literatura mostra que o número de linfócitos é significativamente reduzido em pacientes com COVID-19, em particular, os níveis de CD4 + T e CD8 +As células T em pacientes com o quadro mais grave da doença apresentam declínio significativo e progressivo<sup>12</sup> (Sun *et al.*, 2020). Simultaneamente, os níveis plasmáticos de IL-1 $\beta$ , antagonista do receptor de interleucina-1 (IL1RA), IL-2, IL-7/8/9/10, interferon gama (IFN -  $\gamma$ ), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos 1-alfa (MIP-1-  $\alpha$  ), proteína inflamatória de macrófagos 1-beta (MIP-1-  $\beta$ ), fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) estão significativamente aumentados em pacientes com COVID-19 grave<sup>13</sup> (Chen *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, sugere-se que o acúmulo de substâncias pró inflamatórias causas tempestade de citocinas, que por consequência danifica os tecidos e órgãos, levando à falência de múltiplos órgãos e ao avanço do desconforto respiratório agudo, que diminui drasticamente a saturação de oxigênio causando a morte dos pacientes com casos graves e críticos de COVID-19. Os determinantes da gravidade da doença COVID-19 estão intimamente relacionados principalmente à tempestade de citocinas e a diminuição dos linfócitos, principais fatores de alerta precoce da evolução clínica dos pacientes.

O presente estudo irá avaliar as citocinas IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  dos pacientes infectados com COVID-19 e o comportamento dessas citocinas em pacientes de um hospital público de referência em Salvador, Bahia.

O objetivo do estudo foi avaliar as citocinas plasmáticas das amostras de pacientes infectados por SARS-Cov2 do setor UTI e enfermaria de um hospital público de referência em Salvador, Bahia. Seguido dos seus objetivos específicos que foram: Avaliar a citocina IL-6 plasmática em pacientes infectado por SARS-CoV2; Avaliar a citocina IL-10 plasmática em pacientes infectados por SARS-CoV2; Avaliar citocina IL-1 $\beta$

plasmática em pacientes infectados por SARS-CoV2; Avaliar citocina TNF plasmática em pacientes infectados por SARS-CoV2.

## **Materiais e Métodos**

Foram recebidas amostra de paciente infectados por SARS-CoV-2 com necessidade de hospitalização devido a sintomas e complicações da doença que deram entrada no Hospital Couto Maia no período inicial da pandemia entre maio e julho de 2020. As amostras foram cedidas e a confirmação da infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, de acordo com os padrões atuais. Todas as amostras de pacientes com COVID-19 foram recrutadas sob protocolos de estudo aprovados pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos (CAEE 30687320.9.0000.5662).

O delineamento do estudo do tipo experimental observacional descritivo tem como base a realização de ensaios imunológicos ELISA do tipo sandwich para detecção de citocinas IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  com a finalidade de observar o perfil das mesmas em pacientes de quadros leves e agudos pela infecção por SARS-CoV 2.

Foram obtidos soros de pacientes do Hospital Couto Maia não vacinados e testados positivamente para o vírus SARS-Cov2 através do método RT-PCR (n=52), dentre esses pacientes, pertenciam ao setor enfermagem (n=20) ao setor de UTI (n=32). As amostras foram fracionadas em alíquotas e armazenadas a -70C até seu uso.

O ELISA foi empregado para determinar as concentrações diferentes proteínas no soro dos pacientes: interleucina (IL)-IL6; IL10, TNF-alfa e IL 1 $\beta$ , realizados em duplicata e de acordo com as recomendações do fabricante (Kit cytokine ELISA BD optEIA). Amostras de plasma de um adulto saudável e com RT-PCR negativo para SARS-CoV2 foi usada como controle para comparação.

Foi empregado a curva-padrão para a relação gráfica entre os valores de absorbância e concentração. Com base na análise gráfica foi possível verificar a linearidade da reação e calcular o fator de conversão de valores de absorbância em concentração. Foi realizado valor de R para determinar o coeficiente de determinação. Na comparação entre pacientes homens e mulheres foi utilizado o Software GraphPad Prism

9, onde foi aplicado o teste estatístico Qui-quadrado para a determinação da significância dos dados.

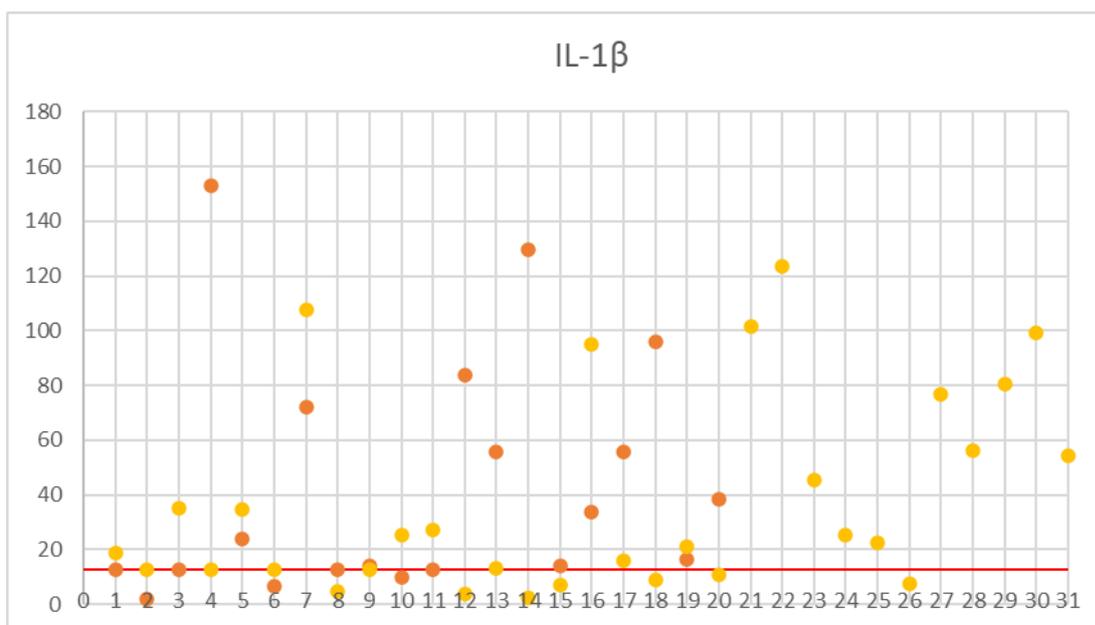
## Resultados

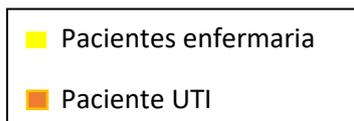
Os pacientes infectados por SARS-CoV2 tiveram suas amostras analisadas para as citocinas IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Essas amostras foram classificadas em pacientes de enfermeira (n=20) e de UTI (n= 32) de uma unidade de hospital público.

### IL-1 $\beta$ :

As amostras correspondentes a pacientes de UTI e enfermaria foram analisadas (Gráfico 1) e observou se que os valores destas citocinas correspondiam na sua grande maioria entre 14pg/mL até 153 pg/mL (n=33) sendo o valor extremo de 153 pg/mL correspondente a um paciente do setor UTI. A distribuição dos valores foi similar entres ambos os grupos. A respeito dos valores igual ou menor a 12,84 pg/mL (média do controle negativo) foram no total de 19 pacientes dos quais 12 correspondiam a UTI e 7 ao setor da enfermaria. A média do coeficiente de determinação (valor de R) para esta citocina correspondeu a 0,09976.

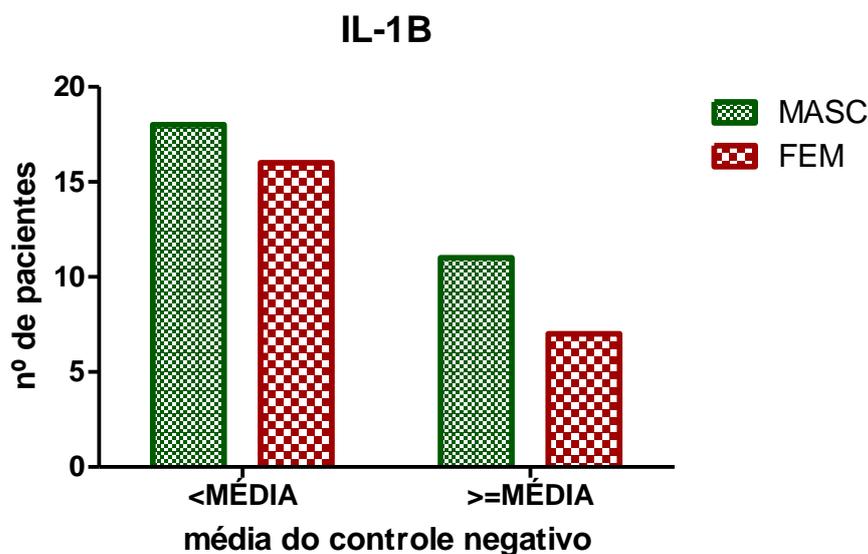
**Gráfico 1-** Concentração da interleucina-1 $\beta$  dos pacientes infetados por SARS-Cov2.





Na comparação entre homens (n=29) e mulheres (n=23) da citocina IL-1 $\beta$  18 homens e 16 encontravam se com o valor de citocinas maior que a média do controle negativo 12,84 pg/mL. No grupo de pacientes que apresentavam menor ou igual a média do controle negativo 11 eram homens e 7 mulheres. O teste estatístico aplicado Qui-quadrado apresentou P valor = 0,5725, portanto não houve diferença significativa.

**Gráfico 2.** Comparação entre pacientes homens e mulheres com o valor da média do controle negativo na citocina IL-1 $\beta$ .

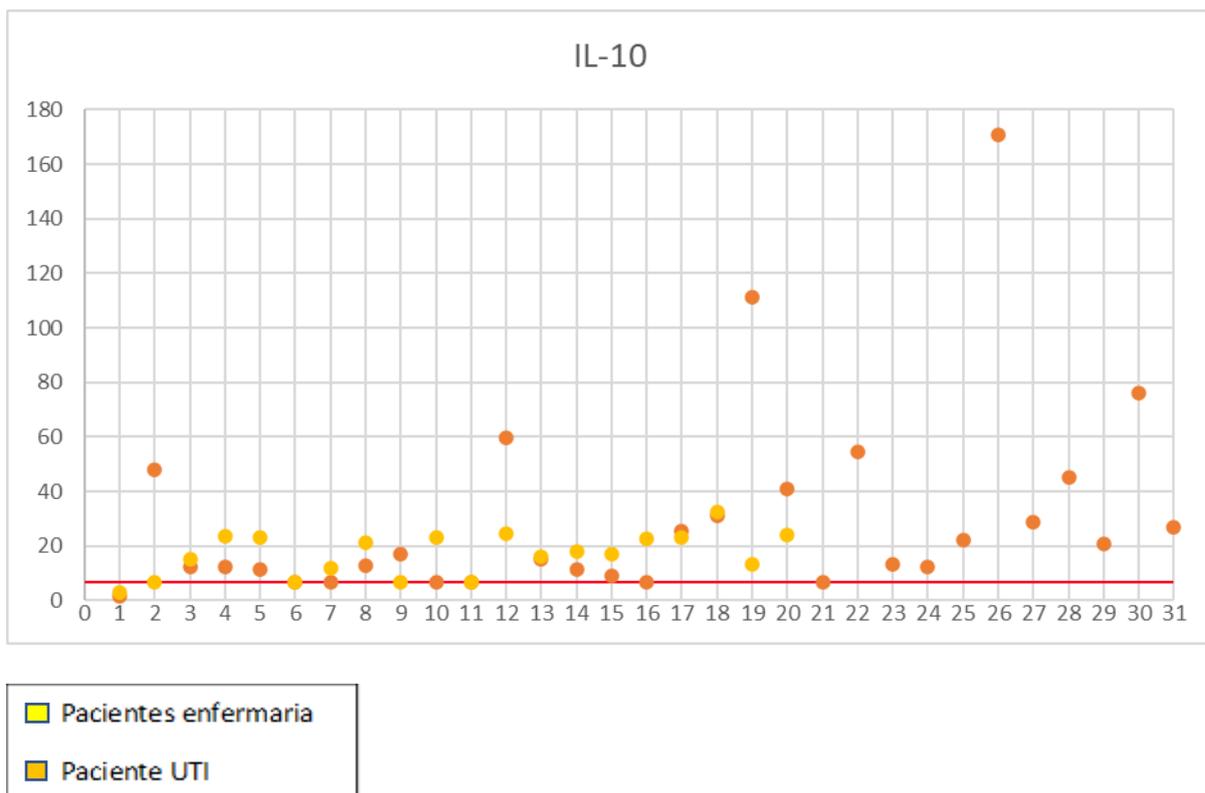


IL-10:

Na interleucina-10 as amostras que correspondem aos pacientes enfermiarim e UTI foram analisadas (Gráfico 2) e foi observado que a concentração destas citocinas correspondia na sua grande maioria entre 8,9765 pg/mL até 170,7108 pg/mL (n=40) sendo o valor extremo de 170,7108 pg/mL correspondente a um paciente da UTI. A distribuição de valores da UTI foi maior que os paciente da enfermaria onde obteve a

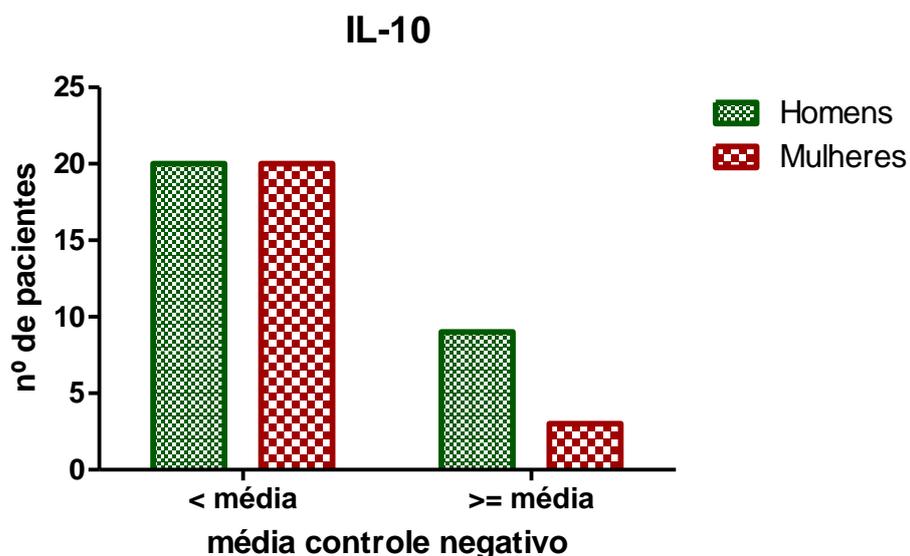
maior concentração de 32,3456 pg/mL. A respeito dos pacientes com valores de concentração igual ou menor que 6,764 pg/ml (média do controle negativo) foram um total de 7 pacientes da UTI e 5 pacientes do setor da enfermaria. A média do coeficiente de determinação (valor de R) para esta citocina correspondeu a 0,09972.

**Gráfico 3** - Concentração da interleucina-10 em pacientes infectados por SARS-CoV2.



Dentre análise entre homens (n=29) e mulheres (n=23) desta citocina ambos os sexos encontravam se com a mesma quantidade de indivíduos (n=20) maior que a média do controle negativo 6,764 pg/mL. No grupo de pacientes que apresentavam menor ou igual a média do controle negativo 9 eram homens e 3 mulheres. O teste estatístico aplicado Qui-quadrado apresentou P valor = 0,1262 portanto não houve diferença significativa.

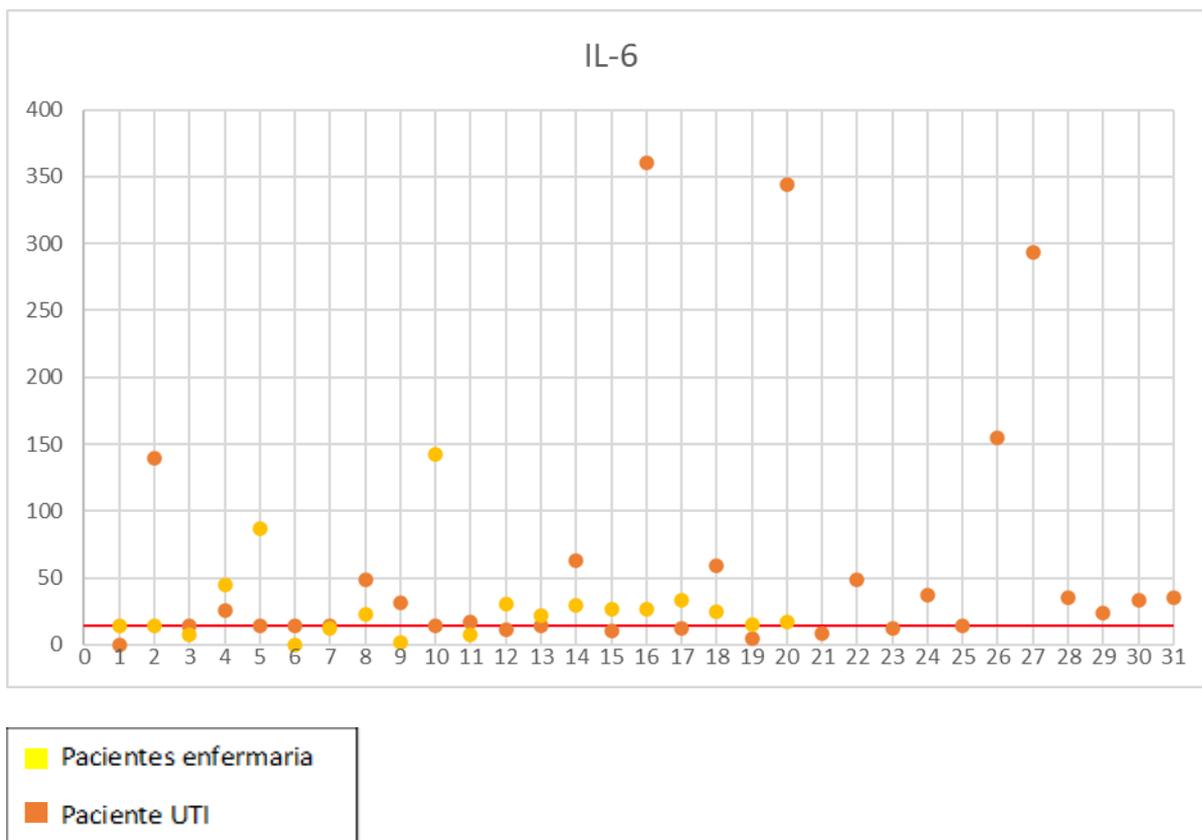
**Gráfico 4** - Comparação entre pacientes homens e mulheres com o valor da média do controle negativo na citocina IL-10.



IL-6:

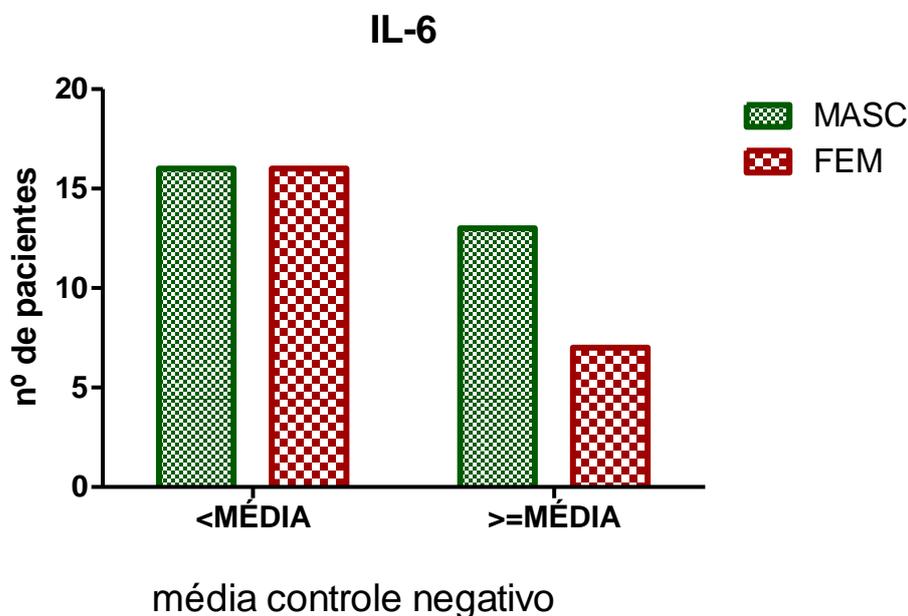
As amostras correspondentes a pacientes de UTI e enfermaria foram analisadas para interleucina 6 (Gráfico 3) e observou se que os valores destas citocinas correspondiam na sua grande maioria entre 14,587 pg/mL até 360,7813 pg/mL (n=32) sendo o valor extremo de 360,7813 pg/mL correspondia a um paciente do setor UTI. A distribuição dos valores foi de maiores valores de concentração em pacientes da UTI em relação ao grupo de pacientes do setor da enfermaria onde a maioria dos valores se concentrarão ente 15,6778 pg/mL até 45,2732 pg/mL. A respeito dos valores igual ou menor a 13,8392 pg/mL (média do controle negativo) foram no total de 20 pacientes dos quais 13 correspondiam a UTI e 7 ao setor da enfermaria. A média do coeficiente de determinação (valor de R) para esta citocina correspondeu a 0,09968.

**Gráfico 5** - Concentração da interleucina-6 dos pacientes infectados por SARS-Cov2.



Na análise entre homens (n=29) e mulheres (n=23) da citocina IL-6 ambos os sexos encontravam se com a mesma quantidade de pacientes (n=16) maior que a média do controle negativo 13,8392 pg/mL. No grupo de pacientes que apresentavam menor ou igual a média do controle negativo 13 eram homens e 7 mulheres. O teste estatístico aplicado Qui-quadrado apresentou P valor = 0,2893, portanto não houve diferença significativa.

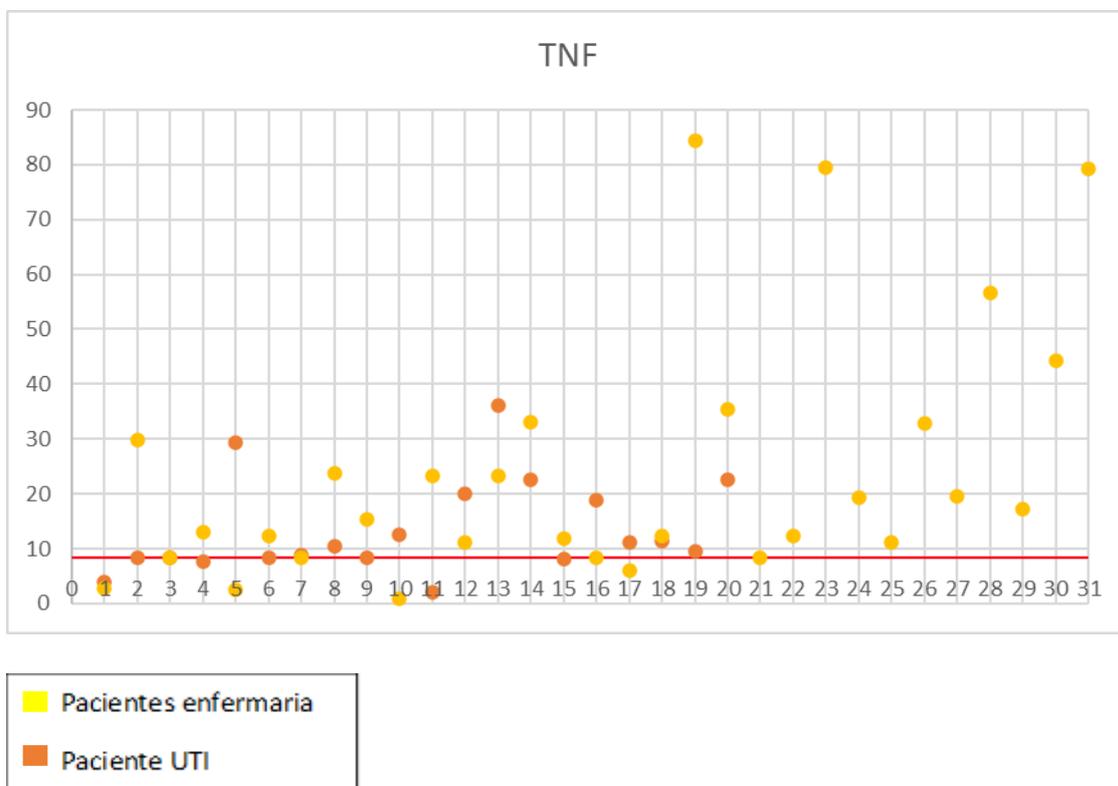
**Gráfico 6** - Comparação entre pacientes homens e mulheres com o valor da média do controle negativo na citocina IL-6.



TNF:

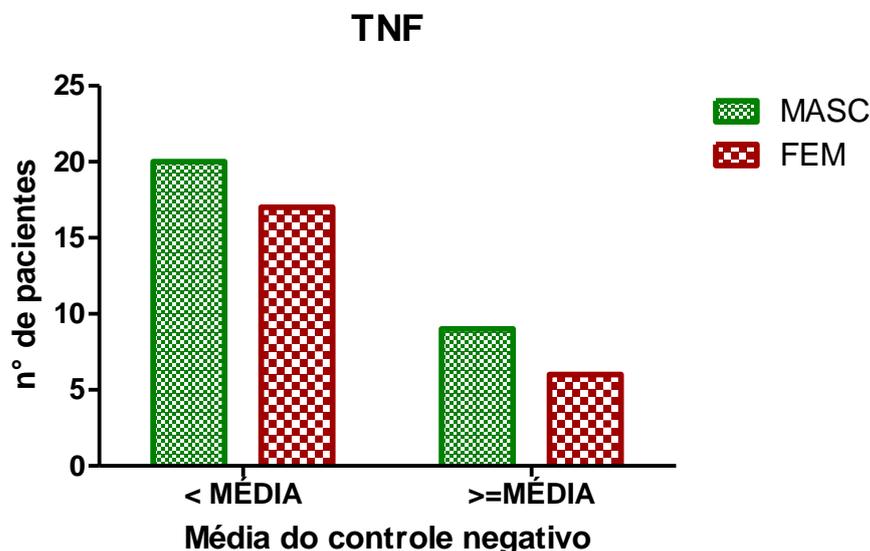
No fator de necrose tumoral as amostras que correspondem aos pacientes enfermariam e UTI foram analisadas (Gráfico 4) e foi observado que a concentração destas citocinas correspondia na sua grande maioria entre 11,176 pg/mL até 84,383pg/mL (n=37) sendo o valor extremo de 84,383pg/mL um paciente da enfermaria. A distribuição de valores da enfermaria foi maior que os paciente da UTI. A respeito dos pacientes com valores de concentração igual ou menor que 8,3764pg/mL (média do controle negativo) foram um total de 15 pacientes sendo 8 da UTI e 7 do setor da enfermaria. A média do coeficiente de determinação (valor de R) para esta citocina correspondeu a 0,09973.

**Gráfico 7** - Concentração fator de necrose tumoral- alfa dos pacientes infectados por SARS-Cov2.



Dentre a análise entre homens (n=29) e mulheres (n=23) da citocina TNF 20 homens e 17 mulheres encontravam se com o valor de citocinas maior que a média do controle negativo 8,3764 pg/mL. No grupo de pacientes que apresentavam menor ou igual a média do controle negativo 9 eram homens e 7 mulheres. O teste estatístico aplicado Qui-quadrado apresentou P valor = 0,6957, portanto não houve diferença significativa.

**Gráfico 8** - Comparação entre pacientes homens e mulheres com o valor da média do controle negativo na citocina TNF.



## Discussão

Os resultados do presente estudo revelaram quais os perfis das citocinas IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10 e TNF encontradas em pacientes com COVID-19, entre os fatores avaliados, trazendo importantes dados para a tomada de decisão clínica, uma vez que permitem reconhecer os fatores associados a gravidade e mortalidade da doença.

Com relação aos pacientes da unidade de terapia intensiva (UTI) no perfil das citocinas pro-inflamatórias foi observado que correspondeu aos valores mais altos, isto baseia-se no fato de que estes pacientes estão com o quadro inflamatório maior que os pacientes do setor da enfermaria. Essa possível hiperinflamação caracteriza a fisiopatologia grave da doença causando alterações patológicas principalmente nos pulmões, sendo um preditor de gravidade devido à sua forte associação com falência múltipla de órgãos, podendo levar ao óbito<sup>14</sup> (Napoleão *et al.*, 2021). Com relação à citocina anti-inflamatória IL-10 apresentar maiores níveis em pacientes da UTI, pode estar relacionado ao fato de que estes pacientes estão provavelmente em uso de medicação anti-inflamatória como da classe de corticoides a um tempo maior de internamento que os pacientes da enfermaria.

A relação das comorbidades e a severidade do quadro clínico dos pacientes estão intrinsecamente ligados pois pacientes com essas doenças preexistentes já apresentam perfil de citocinas, principalmente pro-inflamatórias alteradas. De acordo com a literatura pacientes com diabetes apresentam uma super expressão de TNF- $\alpha$ , IL-6, PAI-1, e sub expressão de adiponectina em tecido adiposo, a condição pró-inflamatória associada com essas alterações sugere ligação entre resistência à insulina<sup>15</sup> (Carvalho *et al.*, 2006). Além disso segundo esse trabalho pacientes com hipertensão as citocinas pro-inflamatórias TNF -  $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , IL-6, IL-17A e IL-17F, estavam significativamente aumentadas em indivíduos hipertensos. Na obesidade enquanto doença inflamatória, provada pelo aumento de adipocinas pro-inflamatórias no tecido adiposo de obesos, como o TNF- $\alpha$ , IL-6, PCR, MCP-1, leptina e resistina<sup>16</sup> (Leite *et al.*, 2009). Essas comorbidades estão dentre as mais frequentes na população idosa, sendo a população mais acometida no período pandêmico, por tanto tais comorbidades podem estar associadas a perfil dos pacientes do presente estudo.

Os pacientes do sexo masculino parecem apresentar um fator associado maior ao risco de gravidade e mortalidade em decorrência da COVID-19. Este fato baseia se segundo a literatura que os homens apresentaram probabilidade de sobrevivência acumulada menor que mulheres, bem como um risco de óbito 45% maior que o das mulheres<sup>17</sup> (Galvão *et al.*, 2020). Além da relevância clínica, este dado está intimamente ligado a fatores políticos pois sendo a pesquisa descritiva os homens estão mais propensos a procurar a unidade de saúde em quadros clínicos mais graves<sup>18</sup> (Teixeira *et al.*, 2016). Contudo no presente estudo não houve significância entre os sexos.

## **Conclusões**

Tendo em vista os aspectos analisados foi possível concluir os objetivos desse trabalho, avaliar as citocinas IL-6, IL-10, IL-1B e TNF em pacientes infectados por SARS-CoV-2 do setor enfermagem e UTI de um hospital de referência em Salvador-Ba.

As limitações do estudo descritivo estão relacionadas à falta de dados sobre quadro clínico dos pacientes durante o momento da coleta das amostras e sua evolução,

utilizando dados secundários para análise do estudo, que são passíveis de sofrer efeito do viés de informação. Além disso ao número amostral relativamente pequeno.

Em conclusão, elevações nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias geralmente estão associados a pacientes SARS-CoV2 positivos em quadros clínicos mais graves. No entanto, mais estudos são necessários para estabelecer diferenças entre pacientes com COVID-19 que desenvolvem reação inflamatória protetora e equilibrada daqueles que desenvolvem um quadro inflamatório exagerado, com conseqüente levando a um cenário de tempestade patológica de citocinas.

## Referências

Borges, A. A.; Suzukawa, A. A.; Zanluca, C.; Santos, C. N. D. dos. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: BarraL-Netto, M.; Barreto, M. L.; Pinto Junior, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.002>.

Carvalho, M.H.C; Colaço, A.L; Carvalho, Z.B.F; Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina; Arq Bras Endocrinol Metab 50 (2); Abr 2006; <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200016>.

Coronavirus Disease (COVID-19) – World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acessado 2 de junho de 2022.

Chen, Ruirong, et al. “Tempestade de citocinas: o principal determinante para a evolução fisiopatológica da deterioração do COVID-19”. *Fronteiras em Imunologia*, vol. 12, 2021, pág. 589095. *PubMed*, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.589095>

Coronavirus - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. <https://www.paho.org/pt/topicos/coronavirus>. Acessado 2 de junho de 2022.

Galvão, Maria Helena Rodrigues e Roncalli, Angelo Giuseppe Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2020, v. 23, Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720200106>>.

Greenbaum B, Gümüş ZH, Homann D, Horowitz A, Kamphorst AO, Curotto de Lafaille MA, Mehandru S, Merad M, Samstein RM; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020 Jun. doi: 10.1016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505227/>

Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020 Dec;41(12):1100-1115.

HELMY, Y. A. et al. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of*

Clinical Medicine, Basel, v. 9, n. 4, p. 1225, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1225>. Acesso em: 3 Jun 2022.

Hu, Biying, et al. “A tempestade de citocinas e o COVID-19”. *Jornal de Virologia Médica*, vol. 93, n.º 1, janeiro de 2021, p. 250-56. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>.

Leite, D. L.; Rocha, M. D. E.; Neto, B. J. Obesidade: uma doença inflamatória; publicado 2010-08-23. Edição v. 2 n. 2 (2009 DOI: <https://doi.org/10.15448/1983-652X.2009.2.6238>).

Napoleão, R. N. M.; Santiago, A. B. G.; Moreira, M. A.; Silva, S. L. da; Silva, S. F. R. da. COVID-19: Understanding the cytokine storm. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 5, p. e43710515150, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i5.15150.

Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020 jul. doi:10.335449. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469225/>

Ramasamy, Santhamani e Selvakumar Subbian. “Determinantes críticos da tempestade de citocinas e da resposta do interferon tipo I na patogênese do COVID-19”. *Revisões de Microbiologia Clínica*, vol. 34, n.º 3, de junho de 2021, p. e00299-20. *PubMed*, <https://doi.org/10.1128/CMR.00299-20>.

Parimelazhagan R, Umopathy D, Sivakamasundari IR, Sethupathy S, Ali D, Kunka Mohanram R, Namasivayan N. Association between Tumor Prognosis Marker Visfatin and Proinflammatory Cytokines in Hypertensive Patients. *Biomed Res Int*. 2021 Mar 16;2021:8568926. doi: 10.1155/2021/8568926. PMID: 33816632; PMCID: PMC7990525.

Soy, Mehmet, et al. “Cytokine Storm in COVID-19: Pathogenesis and Overview of Anti-Inflammatory Agents Used in Treatment”. *Reumatologia Clínica*, vol. 39, n.º 7, julho de 2020, p. 2085-94. *PubMed*, <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>.

Sun, Ying, et al. “Características e fatores prognósticos da gravidade da doença em pacientes com COVID-19: a experiência de Pequim”. *Jornal de Autoimunidade*, vol. 112, agosto de 2020, pág. 102473. *PubMed*, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102473>.

Susanna Felsenstein, a Jenny A. Herbert, b Paul S. McNamara, b and Christian M. Hedrichb, c. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020 Jun. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015>

Teixeira D. Atenção à saúde do homem: análise da sua resistência na procura dos serviços de saúde. *Revista Cubana de Enfermería* [Internet]. 2016 [citado 30 Oct 2022]; 32 (4) Disponible en: <http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/985>

Uzunian, Armênio. “Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19”. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2020. DOI.org (Crossref) <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>.

Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, Levantovsky R, Malle L, Moreira A, Park MD, Pia L, Risson E, Saffern M, Salomé B, Esai Selvan M, Spindler MP, Tan J, van der Heide V, Gregory JK, Alexandropoulos K, Bhardwaj N, Brown BD,

XR Ma, YR Alugubelli, Y. Ma, EC Vatansever, DA Scott, Y. Qiao, G. Yu, S. Xu, WR Liu. MPI8 is Potent against SARS-CoV-2 by Inhibiting Dually and Selectively the SARS-CoV-2 Main Protease and the Host Cathepsin L\*\* *ChemMedChem* 2022, 17, e202100456.

## **Regras para submissão**

### **NORMAS EDITORIAIS**

.1 Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

**Editorial** – cuja autoria deve ser decidida pelo editor científico, podendo ser redigido por terceiros em atendimento à solicitação do Conselho Editorial.

**Artigos originais** – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de divulgação** – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

**Artigos de revisão** – textos que reúnam os principais fatos e idéias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

**Casos clínicos** – descrição de casos clínicos com revisão da literatura e discussão, apresentados em 8 a 15 páginas.

**Resenhas** – Análises críticas de livros, monografias e periódicos recém-publicados, contendo de uma a 4 páginas.

**Conferências e relatos de experiências inovadoras** – apresentação, contendo de 8 a 15 páginas, sobre temas específicos do periódico ou relacionados aos interesses científicos do mesmo.

**Carta ao editor** – comunicação de acontecimentos e pesquisas científicas de relevância.

**1.2** Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

**1.3** A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

**1.4** Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório. O Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP deve ser encaminhado como INSTRUMENTO DE PESQUISA no momento da submissão assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por um participante da pesquisa.

**1.5** Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

**1.6** A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

**1.7** Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação.

**1.8** A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos como INSTRUMENTO DE PESQUISA:

“Certifico(amos) que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura

Os co-autores, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

### **1.9 Submissão de artigos *online***

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/> ou <http://www.cienciasmedicasbiologicas.ufba.br>. Outras formas de submissão não serão aceitas. A submissão não deve ultrapassar de 6 entre autor e co-autores inscritos.

## **2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS**

Os originais destinados à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na Norma de Vancouver :

**2.1** Os textos deverão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado.

**2.2** As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excell, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital

As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em eslides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte superior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.

**2.3** As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as **Normas de apresentação tabular** do IBGE (1993).

**2.4** Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.

**2.5** As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

**2.6** Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.

**2.7** No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em **2.7.1** a **2.7.2**, **na mesma ordem** em que seus elementos apresentam-se a seguir.

### **2.7.1 Elementos pré-textuais**

a) **Cabeçalho**, em que devem figurar:

- o título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;
- o(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) da sua titulação mais importante e vínculo empregatício (se houver), a qual será a ser inserida em nota de rodapé

juntamente com o endereço profissional completo, inclusive telefone e *e-mail* do autor ou co-autoria, principal do trabalho.

**b) Resumo (português) e *Abstract* (Inglês)**– Apresentação concisa e estruturada dos pontos relevantes do texto, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/1990 da ABNT, e não exceder as 250 palavras recomendadas. Se o texto for em outra língua espanhol ou francês mesmo procedimento.

**c) Palavras-chave e *Keywords*** – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5) e constem no Descritores em Ciências de Saúde (DeCS), no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br/> ou MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

**Obs.:** Os autores estrangeiros estão dispensados da apresentação do Resumo em português, bem como do título do artigo e das palavras-chave neste idioma.

### 2.7.2 Texto

**a) Introdução** – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

**b) Materiais e métodos** – A descrição dos métodos usados deve ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).

**c) Resultados** – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.

**d) Discussão** – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.

**e) Conclusões** – Devem estar baseadas no próprio texto.

### 2.7.3 Elementos pós-textuais

**a) Referências** – Devem ser elaboradas de acordo com o Padrão Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors -ICMJE). As referências devem ser organizadas **em ordem numérico crescente** (algarismos arábicos), utilizando duas maneiras para as citações no texto o **sistema numérico sobrescrito** and interfere with the bacterial system and tissue system.”<sup>3,4,7-10</sup> **ou alfanumérico um autor** Gatewood<sup>31</sup> (2012), **dois autores** Cotti, Santos<sup>12</sup> (2016), três autores Azer, Safi, Almeida<sup>23</sup> (2011) e mais que três autores Silva et al.<sup>15</sup> (2013). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com as bases e/ou Portal de revista BVS, Medline ou LILACS. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, de 20, exceto artigos de revisão já os originais não devem ultrapassar o número máximo de 35. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências. Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

**Obs.:** Os autores estrangeiros estão dispensados da aplicação das normas da ABNT, mas deverão indicar os **elementos essenciais** das referências, a saber:

#### **Sobrenomes com grau de parentesco**

Santos R Neto

#### **Sobrenomes com prefixo**

Di Credo R

## Sobrenomes Hispânicos

Alvarez Alduan NA

- para **artigos de periódicos**: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, data do fascículo (exs.: 2001 jan; 2005 July- Sept etc.), volume, número do fascículo, quando o fascículo citado for um Suplemento, paginação inicial e final do artigo, doi (se houver).

Ex 1: Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 July 25;347(4):284-7.

- para **livros**: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), local, editora e ano de publicação. Paginações.

Ex. 1

Santos DR. Gestão da inovação tecnológica. 2. ed. Barueri: Manole; 2008. 206 p.

- para **trabalhos acadêmicos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos do tipo da publicação. cidade de publicação, instituição, ano de publicação. página.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

- - para **trabalho apresentados em eventos**: autor(es) e título do trabalho, seguidos da expressão *In: numeração do evento* e nome do evento (se houver), local e responsabilidade da publicação, ano.

Oyadomari AT, Pomini KT, Rosso MP, Buchaim RL. Efeitos da terapia por laser de baixa potência no processo de reparo de defeitos ósseos preenchidos pelo osso bovino Bio-Oss® associados ao novo selante heterólogo de fibrina. In: Resumo do 25th Simpósio Internacional de Iniciação Científica da Universidade de São Paulo; 2017 Oct 24-25; Bauru, Brazil. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2017.

Polzin AC. Material didático para capacitação de fonoaudiólogos no tratamento das alterações de fala na disfunção velofaríngea [master's thesis]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2017. 155 p.

**b) Agradecimentos** (quando houver).

**c) Data de entrega dos originais** à redação da Revista.

**Anexo**

## INSTRUMENTO DE PESQUISA:

“Certifico (amos) que o artigo enviado à **Revista de Ciências Médicas e Biológicas** é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura