



**CURSO DE MEDICINA**

**ROBERTA ROCHA DE FIGUEIREDO E SILVA**

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS AO  
PROGNÓSTICO DE PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV-2: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

**Salvador**

**2021**

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**CURSO DE MEDICINA**

**ROBERTA ROCHA DE FIGUEIREDO E SILVA**

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS AO  
PROGNÓSTICO DE PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV-2: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de graduação em  
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e  
Saúde Pública para aprovação parcial no 4º  
ano de Medicina.

Orientador: Bruno de Bezerril Andrade

Coorientador: Rodrigo Carvalho de Menezes

**Salvador**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meus pais, Aldenice e Carlos Roberto, por todo amor e compreensão nos momentos difíceis e sempre me apoiarem e me darem todo o suporte.

Agradeço a meu orientador Bruno de Bezerril Andrade pela excelente oportunidade e disponibilidade para a realização desse trabalho. Com certeza foi de grande crescimento científico para minha jornada como médica.

Ao meu coorientador Rodrigo Carvalho de Menezes, agradeço por sempre se mostrar prestativo e pelos ensinamentos ao longo dessa caminhada.

Agradeço a professora Alcina Andrade por todo o cuidado e atenção dedicados e por sempre se mostrar disponível para cessar todas as minhas dúvidas.

Por fim, agradeço a Ana Carolina, Mariana e Maria Vitória por todo o companheirismo e por serem sempre meu amparo no dia a dia.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO.** Em dezembro de 2019, emergiu na China um novo vírus da família SARS-CoV, o SARS-CoV-2, agente etiológico da doença COVID-19. Desde então, essa nova enfermidade afetou mais de 200 milhões de pessoas ao redor do mundo, com pacientes assintomáticos até quadros graves e óbitos. Inúmeros estudos sugerem uma associação entre a hipercitocinemia e elevação de outros biomarcadores inflamatórios e imunológicos com quadros mais graves da doença. **OBJETIVO.** Descrever os marcadores imunológicos e inflamatórios com capacidade preditora para o prognóstico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. **MÉTODO.** Trata-se de uma revisão sistemática. No período de 13 de março a 23 de março de 2021, foram buscadas manualmente e nas bases de dados PubMed e Lilacs os descritores padronizados a fim de identificar os estudos de interesse. Foram incluídos apenas estudos observacionais publicados entre 2019 e 2021 em inglês que analisaram indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, de qualquer sexo e idade. As variáveis de interesse dessa revisão foram sexo, idade e biomarcadores imunológicos (IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CCL2 e PCR). Para análise da qualidade metodológica dos artigos, foi utilizada a ferramenta STROBE, com nota de corte de 16 pontos. **RESULTADOS.** Nove estudos fizeram parte dessa revisão sistemática após análise dos critérios de inclusão e exclusão e da qualidade metodológica. Com base no observado nos resultados, a média de idade mais elevada e maior frequência dos indivíduos do sexo masculino foi observada no grupo grave. No que diz respeito aos biomarcadores imunológicos e inflamatórios analisados, a PCR e a IL-6 foram os fatores que demonstraram de forma unânime em todos os estudos maiores níveis sérios em pacientes do grupo grave do que não grave, o que sugere uma maior capacidade de preditora para o pior prognóstico de indivíduos com COVID-19. Marcadores como IL-10, TNF- $\alpha$  e IL-8 não demonstraram uniformidade nos dados dos estudos analisados. Contudo, ainda assim demonstram possuir certo grau de predição de gravidade dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, uma vez que foi verificada uma diferença estatisticamente significativa no grupo de maior gravidade do que no grupo não grave em alguns dos estudos incluídos nessa revisão que abordaram tais biomarcadores. Por outro lado, IL-5, IL-1 $\beta$ , CCL2 e IFN- $\gamma$  não demonstraram significância estatística na comparação dos seus valores nos dois grupos na maioria dos estudos. **CONCLUSÃO.** Concluiu-se nessa revisão sistemática que fatores como idade, sexo e os biomarcadores inflamatórios e imunológicos como a PCR, IL-6 demonstraram maiores evidências com relação a associação ao pior prognóstico de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Além disso, outros fatores que sugeriram apresentar essa associação foram a IL-10, TNF- $\alpha$  e IL-8.

**Palavras-Chave:** SARS-CoV-2. Biomarcadores imunológicos e inflamatórios. Prognóstico.

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** In December 2019, a new virus of the SARS-CoV family emerged in China, SARS-CoV-2, the etiologic agent of the COVID-19 disease. Since then, this new disease has affected more than 200 million people around the world, from asymptomatic patients to serious conditions and deaths. Numerous studies suggest an association between hypercytokinemia and elevation of other inflammatory and immunological biomarkers with more severe cases of the disease. **OBJECTIVE.** Describe immunological and inflammatory markers with predictive capacity for the prognosis of patients infected with SARS-CoV-2. **METHODOLOGY.** This is a systematic review. From March 13 to March 23, 2021, were searched manually and in the PubMed and Lilacs databases the standardized descriptors for the purpose of identifying studies of interest. Only observational studies published between 2019 and 2021 in English that analyzed individuals infected with SARS-CoV-2, of any sex and age, were included. The variables of interest in this review were gender, age, and immunological biomarkers (IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , CCL2 and CRP). To analyze the methodological quality of the articles, the STROBE tool was used, with a 16-point cutoff score. **RESULTS.** Nine studies were included on this systematic review after analyzing the inclusion and exclusion criteria and the methodological quality. Based on what was observed in the results, the highest mean age and highest frequency of male individuals was observed in the severe group. Regarding the analyzed immunological and inflammatory biomarkers, CRP and IL-6 were the factors that unanimously demonstrated in all studies higher serious levels in patients in the severe than non-severe group, which suggests a greater predictive capacity for the worst prognosis of individuals with COVID-19. Markers such as IL-10, TNF- $\alpha$  and IL-8 didn't demonstrate uniformity in the data from the analyzed studies. However, they still demonstrate to have some degree of prediction of severity of patients infected with SARS-CoV-2, since a statistically significant difference was found in the more severe group than in the non-severe group in some of the studies included in this review that addressed such biomarkers. On the other hand, IL-5, IL-1 $\beta$ , CCL2 and IFN- $\gamma$  didn't show statistical significance when comparing their value in the two group in most studies. **CONCLUSION.** In this systematic review, it was concluded that factors such as age, gender and inflammatory and immunological biomarkers such as CRP, IL-6 showed greater evidence in relation to the association with the prognosis of patients infected with SARS-CoV-2. Furthermore, other factors that suggested this association were IL-10, TNF- $\alpha$  and IL-8.

**Keywords:**

SARS-CoV-2. Immunological and inflammatory biomarkers. Prognosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos

24

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos estudos incluídos	25
Tabela 2. Características Gerais dos Participantes dos Estudos	27
Tabela 3. Níveis de PCR nos pacientes dos estudos selecionados	29
Tabela 4. Níveis de IL-6 nos pacientes dos estudos selecionados	31
Tabela 5. Níveis de IL-8 nos pacientes dos estudos selecionado	32
Tabela 6. Níveis de IL-10 nos pacientes dos estudos selecionados	33
Tabela 7. Níveis de IL-5 nos pacientes dos estudos selecionados	34
Tabela 8. Níveis de IL-1 $\beta$ nos pacientes dos estudos selecionados	35
Tabela 9. Níveis de CCL2 nos pacientes dos estudos selecionados	36
Tabela 10. Níveis de IFN- $\gamma$ nos pacientes dos estudos selecionados	37
Tabela 11. Níveis de TNF- $\alpha$ nos pacientes dos estudos selecionados	38

## LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

ACE2	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
AUC	Área sob a curva
AUROC	Área sob a curva característica de operação do receptor
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CLIA	<i>Hemiluminescence immunoassay</i>
CCL2	<i>CC chemokine ligands 2</i>
CCL3	<i>CC chemokine ligands 3</i>
CCL5	<i>CC chemokine ligands 5</i>
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CXCL10	<i>CXC chemokine ligands 10</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-7	Interleucina 7
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IQ	Intervalo interquartil
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome</i>
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
NK	<i>Natural killer cells</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões moleculares associados aos patógenos

PCR	Proteína C-reativa
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
pH	Potencial hidrogeniônico
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RNA <sub>m</sub>	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SMD	<i>Standardized mean difference</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TC	Tomografia computadorizada
TMPRSS2	Serino proteases transmembrana II humana
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVO</b> .....	<b>14</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</b> .....	<b>15</b>
3.1.1 Definição e epidemiologia .....	15
3.1.2 Vírus SARS-CoV-2.....	15
3.1.3 Patogênese .....	16
3.1.4 Hipercitocinemia e anormalidades laboratoriais .....	16
3.1.5 Apresentação Clínica da COVID-19 .....	17
3.1.6 Formas de transmissão.....	17
3.1.7 Diagnóstico.....	18
3.1.8 Tratamento .....	19
3.1.9 Vacinas.....	20
<b>4 MÉTODO</b> .....	<b>22</b>
4.1 Desenho do estudo .....	22
4.2 Estratégia de busca .....	22
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	22
4.4 Identificação e seleção de estudos .....	22
4.5 Extração dos dados .....	22
4.6 Análise da qualidade metodológica dos artigos .....	23
4.7 Considerações éticas .....	23
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
5.1 Extração e análise de dados .....	24
5.2 Características gerais dos estudos selecionados.....	24
5.3 Características dos grupos de pacientes das amostras dos estudos selecionados .....	25
5.4 Características dos participantes das amostras dos estudos selecionados.....	26
5.5 Características dos métodos de detecção dos níveis de biomarcadores em cada um dos estudos selecionados.....	27
5.6 Resultados relacionados à associação de biomarcadores imunológicos e inflamatórios ao prognóstico de pacientes infectados por SARS-CoV-2 .....	28
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>39</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b> .....	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>53</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, emergiu na China, mais especificamente na província de Hubei, um novo vírus da família do coronavírus, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), causador da doença que foi denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19)<sup>1</sup>. Nas duas últimas décadas, outras epidemias foram causadas por vírus dessa mesma família, como o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), na China em 2002, que causou cerca de 774 mortes e o vírus MERS-CoV, que atingiu principalmente o Oriente Médio em 2012, mas, ao redor do mundo, já soma mais de 712 mortes<sup>2,3</sup>. Contudo, apesar de o novo vírus ter surgido em uma pequena província, pelo seu grande potencial de contaminação, acabou se disseminando por todo o mundo, sendo declarado, em março de 2020, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como pandêmico. Em nível mundial, atualmente, a doença já contabiliza mais de 240 milhões de notificações e mais de 4,9 milhões mortes, enquanto no Brasil o número já passa dos 21 milhões de casos e de 600 mil mortes<sup>4,5</sup>.

O vírus SARS-CoV-2 se manifesta de diversas formas a depender do organismo e da presença de fatores de risco já demonstrados por estudos, como idade, doenças predisponentes, sejam doenças cardiovasculares, respiratórias, endócrinas, ou afecções que levem ao comprometimento da imunidade, além de infecção secundária<sup>6,7</sup>. Assim, seu espectro clínico abrange desde formas assintomáticas até quadros com sintomas mais comuns, como febre, tosse seca, dispneia, fadiga, cefaleia e mialgia<sup>7</sup>. Contudo, tem-se que uma significativa parcela dos contaminados apresentam quadros mais severos, especialmente com a ocorrência da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, de forma que alguns necessitam de intubação e de ventilação mecânica. Por isso, a mortalidade desses pacientes pode chegar a cerca de 60%<sup>8</sup>. Além de sintomas como febre e dispneia, esses pacientes mais graves normalmente apresentam, à imagem do tórax, infiltrados pulmonares bilaterais<sup>9</sup>. Os óbitos, frequentemente, ocorrem por complicações como Insuficiência Respiratória, além de choque séptico, lesão renal aguda, lesão miocárdica aguda, lesão hepática, ou mesmo falência de múltiplos órgãos<sup>9</sup>.

Para a eliminação de forma eficiente de um agente infeccioso do organismo, é essencial que ocorra a inflamação, que faz parte de uma resposta imune eficaz. O que se tem visto é que o SARS-CoV-2 pode levar a um atraso na resposta de um dos

componentes dessa resposta imune eficaz, que é o sistema imune inato, associado ainda a uma superexpressão dos antígenos virais e a um estado de hiperinflamação. Assim, a respeito das alterações laboratoriais da doença, alguns estudos demonstram que os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, em suas manifestações mais severas e em comparação com indivíduos infectados não complicados, apresentam baixa contagem de linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos e alta contagem de linfócitos e de neutrófilos o que, junto com a redução dos linfócitos já citada, aumenta a proporção de neutrófilos/linfócitos (NLR), que é um marcador importante tanto de inflamação quanto de infecção<sup>7,10,11</sup>.

Foi ainda verificado nos casos mais severos, especialmente nos casos de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, que é uma das complicações mais frequentes e fatais do vírus, níveis elevados de biomarcadores e de citocinas, que estão diretamente relacionadas ao processo inflamatório e infeccioso, como o interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 5 (IL-5), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), e quimocinas a exemplo da *CC chemokine ligands 2* (CCL2), caracterizando o fenômeno da “tempestade de citocinas”, também chamada de hipercitocinemia<sup>7</sup>. Nesse evento ocorre uma liberação descontrolada desses agentes, o que pode acabar sendo, muitas vezes, fatal para o indivíduo<sup>7</sup>. Isso ocorre pois a hipercitocinemia causa uma severa agressão ao organismo do indivíduo infectado, podendo levar a falência múltiplas de órgãos e até à morte<sup>11</sup>. Essa disfunção laboratorial sugere que há uma correlação entre o grau de severidade da doença e de desfechos como morte com uma resposta hiperinflamatória demonstrada pelos exames. Alguns estudos sugerem também elevação acima da faixa de normalidade de outros fatores já reconhecidos em outras doenças como biomarcadores inflamatórios, a exemplo da proteína C-reativa (PCR)<sup>35,48</sup>.

Dessa forma, considerando o grande impacto no contexto mundial que o vírus SARS-CoV-2 causou e continua causando, especialmente no que diz respeito à grande taxa de letalidade dos infectados, mas também em aspectos econômicos e sociais, faz-se necessário o melhor entendimento da sua fisiopatologia. Apesar de alguns estudos já demonstrarem alterações no sistema imunológico de pacientes infectados pelo vírus e que apresentam manifestações mais graves da doença, como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, que apresenta elevados índices de

mortalidade, a literatura atual ainda necessita de mais estudos nesse sentido. Dessa forma, essa revisão sistemática se propõe a descrever quais os marcadores imunológicos e inflamatórios têm capacidade preditora para o prognóstico em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Assim, com o conhecimento obtido a partir desse estudo de quais os principais marcadores imunológicos e inflamatórios estão relacionados às formas graves, torna-se possível realizar um monitoramento e interferência mais precoce nesses pacientes, além de respaldar formas de manejo e de condutas terapêuticas que sejam mais benéficas aos pacientes, reduzindo então a letalidade.

## **2 OBJETIVO**

Descrever os marcadores imunológicos e inflamatórios com capacidade preditora para o prognóstico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

##### 3.1.1 Definição e epidemiologia

O *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) é definido como uma infecção viral causada pelo vírus da família coronavírus denominado de SARS-CoV-2<sup>12</sup>. Desde o primeiro caso de COVID-19 registrado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, o número de casos da doença cresceu de forma significativa. Atualmente, o número de casos a nível mundial já ultrapassa o número de 240 milhões. Desse total, os países com maior número de notificações foram os Estados Unidos, com mais de 45 milhões, a Índia, com cerca de 30 milhões, e o Brasil, que já ultrapassa a marca de 20 milhões de casos<sup>4,5</sup>.

Com relação aos óbitos pela doença, no mundo já foram registrados quase cinco milhões. Os países com mais mortes são os mesmos que apresentam maiores números de caso, contudo, em ordem diferente: os Estados Unidos lideram com mais de 700 mil mortes, o Brasil apresenta cerca de 600 mil e a Índia com mais de 450 mil mortos<sup>4</sup>.

##### 3.1.2 Vírus SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2, sigla para o nome *Severe Acute Respiratory Syndrome*, pertence à ordem Nidovirales, cuja maior família é a Coronaviridae e é ainda dividida em duas subfamílias, a Orthocoronavirinae e a Toronovirinae<sup>13</sup>. A subfamília Orthocoronaviridae, na qual o SARS-CoV-2 está incluso, apresenta alguns gêneros incluídos, os alphacoronavírus, betacoronavírus, que contém o SARS-CoV-2, deltacoronavírus e gammacoronavírus<sup>13</sup>. Os dois primeiros estão relacionados principalmente à infecção de mamíferos no geral, enquanto os outros infectam mais aves e já foram identificados também em porcos. Tais vírus, como visto, normalmente circulam entre animais, de forma que raramente se disseminam entre humanos<sup>13</sup>. À exemplo disso, em 2002 emergiu na China o SARS-CoV e em 2012 o MERS-CoV no Oriente Médio, ambos também do gênero betacoronavírus<sup>2</sup>. Em dezembro de 2019, descobriu-se, então, o atual vírus SARS-CoV-2.

Com relação à estrutura do vírus, ele é um vírus envelopado que possui um *ribonucleic acid* (RNA) positivo de cadeia simples<sup>13</sup>. Além disso, apresenta formato

esférico, com proteínas *spike* (S) em sua superfície, que lhe conferem uma aparência de coroa ao microscópio, o que acabou nomeando o vírus de Coronavírus, fazendo menção à coroa em latim<sup>2,13</sup>. A proteína *spike* é especialmente importante, uma vez que medeia a entrada do vírus na célula do hospedeiro e pode ser clivada em dois domínios funcionais distintos, S1 e S2<sup>2</sup>. Outras proteínas da estrutura do vírus importantes são a membrana (M), encontrada em abundância no vírus, o envelope (E), que possui atividade de canal iônico, o nucleocapsídeo (N), que atua no empacotamento do genoma viral e a hemaglutinina-esterase (HE) que tem ação, por exemplo, na disseminação do vírus pelas mucosas<sup>2,13</sup>.

### 3.1.3 Patogênese

O vírus SARS-CoV-2 possui como principais alvos no corpo humano os pneumócitos do tipo II, as células brônquicas e as epiteliais nasais. A infecção se inicia quando a proteína S da superfície do vírus se liga ao receptor da *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) que é uma proteína de membrana presente em órgãos, como pulmão, coração e rins e, também, nas células-alvo<sup>14</sup>. Depois disso, a enzima serinoproteases transmembrana II humana (TMPRSS2), presente na célula do hospedeiro, cliva a ACE2 e ativa a proteína S do vírus, o que acaba levando a absorção do vírus à célula hospedeira<sup>14</sup>.

### 3.1.4 Hipercitocinemia e anormalidades laboratoriais

A resposta imune adequada a uma infecção viral tem como uma de suas etapas essenciais a inflamação. Fazem parte dessa etapa principalmente as citocinas, que são moléculas produzidas por diversas células, dentre elas as células dendríticas, *natural killers* cells (NK), macrófagos e linfócitos T e B<sup>7</sup>. Após a ligação dos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) aos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), durante a resposta imune inata, há ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear kappa B e fatores de resposta ao interferon 3 a 7. Tais fatores vão então induzir a expressão dos genes que codificam citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão<sup>7</sup>.

Contudo, uma resposta exagerada do organismo à invasão viral pode ser muito grave. A hipercitocinemia consiste na produção aguda e exacerbada de citocinas, com a realocação de interferons, interleucinas e quimiocinas. Essas moléculas recrutam células do sistema imune que acabam lesando o organismo, podendo levar à dano

capilar, dano alveolar difuso, falência múltipla de órgãos e até a morte. Quando o dano ocorre no pulmão, pode evoluir para lesão pulmonar aguda e então para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, que é uma das principais e mais graves complicações da COVID-19<sup>7,15</sup>.

Inúmeros estudos sugerem que pacientes com quadros graves de COVID-19 apresentam elevação de inúmeros desses marcadores quando em comparação aos pacientes não graves<sup>7</sup>. Uma das citocinas que mais é apontada pelos estudos como o principal biomarcador dessa doença é a IL-6<sup>54</sup>. Contudo, ainda não se sabe ao certo quais dessas citocinas e outras moléculas apresentam relação direta com a severidade dos casos da doença.

### **3.1.5 Apresentação Clínica da COVID-19**

A apresentação clínica da doença varia muito, mas, normalmente, o vírus se manifesta de forma leve a moderada<sup>9</sup>. Assim, os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca, dispneia, fadiga, mialgia, dores de cabeça<sup>9,10</sup>. Outros sintomas não tão comuns já foram relatados, como faringalgia, rinorreia e os referentes ao aparelho gastrointestinal, como diarreia e dor abdominal<sup>2,9</sup>.

Além desses pacientes, há também pacientes assintomáticos, que também transmitem a doença<sup>9</sup>. Contudo, apesar de a maioria dos infectados apresentar formas leves a moderadas, cerca de 20% deles irão apresentar doença respiratória severa<sup>9</sup>. Os sintomas dessa forma mais severa incluem dispneia, fadiga, tosse seca, febre e, ao exame de imagem, pode apresentar infiltrado pulmonares bilaterais<sup>9,10</sup>. Com a progressão da doença, alguns pacientes podem apresentar complicações ainda mais críticas, como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, lesão hepática, lesão renal aguda, lesão miocárdica aguda, choque séptico ou falência múltipla de órgãos<sup>9,14</sup>.

### **3.1.6 Formas de transmissão**

Em relação às formas de transmissão do vírus SARS-CoV-2, os estudos demonstram que a forma mais comum é por meio de gotículas expelidas durante a fala do indivíduo infectado, tosse ou espirro, seja ele sintomático ou assintomático. Além disso, no início da disseminação do vírus, o contato direto com uma superfície contaminada com o vírus, especialmente por fômites, parecia ser uma outra forma de

transmissão indireta comum<sup>9,14</sup>. No entanto, novos estudos demonstram que o risco de transmissão por fômites é baixo e que a contaminação por gotículas de portadores do vírus é mais comum<sup>49,50</sup>. Foi observado também a transmissão por aerossóis, o que acaba aumentando o potencial de transmissão do vírus<sup>9,14</sup>. Quanto à gestação, acredita-se que o vírus possua baixo risco de transmissão vertical, apesar de já terem sido relatados casos de recém-nascidos com teste diagnóstico positivo<sup>9,14</sup>.

### 3.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da COVID-19 está pautado na história clínica e epidemiológica do paciente que apresenta sintomas sugestivos da doença<sup>9,16</sup>. E, em parte dos casos, faz-se necessário a realização de exames complementares<sup>16</sup>. Dessa forma, com relação aos métodos diagnósticos existentes para a doença, o *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) é o exame preferível e considerado como padrão-ouro<sup>16,17</sup>. Estudos já mostram que a detecção do RNA do SARS-CoV-2 no trato respiratório superior antecede cerca de 1 a 3 dias o aparecimento dos sintomas e, após o início do quadro clínico, pode ser encontrado após dias da infecção em alguns pacientes, ou após meses em outros<sup>18</sup>.

Apesar de poder se utilizar amostras obtidas a partir de lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal do trato respiratório inferior, a coleta de amostras por *swab* do trato respiratório superior, seja orofaríngea ou nasofaríngea, são preferenciais<sup>9,17</sup>. Com relação à sensibilidade do RT-PCR, uma metanálise brasileira demonstrou ser de 86%, além de apresentar especificidade de 96% e área sob a curva (AUC) de 0,97<sup>57</sup>.

A broncoscopia, outra forma de se obter amostras para realização do RT-PCR, apesar de não ser recomendada para todos os pacientes, por conta do aerossol gerado, apresenta como possibilidade de uso em pacientes intubados com *swab* orofaríngea ou nasofaríngea são negativas. Contudo, sua realização deve atender a rígidos protocolos de segurança<sup>17</sup>.

Exames laboratoriais também podem ser utilizados no auxílio ao diagnóstico e acompanhamento. Os achados mais comuns em pacientes infectados são a presença de trombocitopenia leve, leucopenia, linfopenia e redução dos níveis de linfócitos T CD4 e T CD8. Ademais, estudos relatam também a presença de marcadores inflamatórios e citocinas elevados em pacientes com quadro mais severos de

infecção, dentre eles: interleucina 2 (IL-2), interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 6 (IL-6), interleucina 7 (IL-7) e interleucina 10 (IL-10), *CC chemokine ligands 2* (CCL2), *CC chemokine ligands 3* (CCL3) e *CC chemokine ligands 5* (CCL5), além de *CXC chemokine ligands 10* (CXCL10), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C-reativa (PCR), taxa de sedimentação de eritrócitos dentre outros que serão abordados posteriormente<sup>9,16</sup>.

Além disso, são utilizados também como forma de auxiliar o diagnóstico, alguns métodos de imagem. Dentre eles, destaca-se a tomografia computadorizada de tórax, que se estima possuir sensibilidade de 86-97% em pacientes com RT-PCR positivo. Nela, os principais achados apresentados incluem opacidades em vidro fosco e áreas lobulares e subsegmentares bilaterais de consolidação<sup>17</sup>.

Mostrou-se que o número de segmentos do pulmão acometidos tem relação direta com o grau de severidade apresentado pelo paciente. Por conta de seu custo, tempo de realização e a exposição do paciente à radiação, contudo, seu uso acaba sendo mais indicado para realização de diagnóstico diferencial ou para pacientes que apresentam quadro clínico indefinido<sup>17</sup>.

Outros métodos de imagem, não tão sensíveis quando a tomografia computadorizada (TC) de tórax, podem ser utilizados, que são: radiografia de tórax e o ultrassom, que é usado, principalmente para acompanhamento da evolução da doença, avaliando melhor sinais de congestão, como linhas B e consolidações subpleurais<sup>17</sup>.

### **3.1.8 Tratamento**

Já o tratamento da COVID-19 permanece ainda sem muitas definições, sendo, inclusive, uma questão de conflitos políticos ao redor do mundo. Dentre os medicamentos utilizados para o tratamento dessa doença, um dos mais abordados foi a cloroquina. Ela é uma substância derivada da hidroxicloroquina e que possui ação comprovada como antimalárico e contra outros vírus de RNA, como o Zika Vírus, Chikungunya, SARS-CoV e MERS-CoV. In vitro, essa substância demonstrou possuir mecanismos de ação variados para impedir e/ou amenizar a infecção viral, como, por meio do aumento do potencial hidrogeniônico (pH) do endossomo, impedindo a fusão do lisossomo ao endossomo e conseqüente liberação do conteúdo viral no meio

intracelular<sup>9,19</sup>. Contudo, seu uso continua controverso, especialmente após a publicação de estudos que demonstram sua ineficácia e um potencial para toxicidade para esses pacientes<sup>56</sup>.

O Remdesivir, outro medicamento que vem sendo testado para o tratamento, possui uma estrutura semelhante ao Tenofovir, que possui atividade contra o *hepatitis B virus* (HBV) e *human immunodeficiency virus* (HIV). Esse medicamento possui ação contra o vírus Ebola e *Pneumoviridae* e já foi estudado, in vitro, demonstrando efetividade contra o SARS-CoV e o MERS-CoV. Estudos realizados vendo a ação desse medicamento no paciente infectado com o SARS-CoV-2, demonstram já efeitos benéficos, especialmente para os que estão hospitalizados. Contudo, ainda são necessários mais estudos que comprovem sua ação<sup>9,19</sup>.

A dexametasona e outros glicocorticoides, vem demonstrando ser, inicialmente, benéficos, especialmente naqueles pacientes com quadros graves em uso de oxigênio suplementar, devido a ação anti-inflamatória que apresenta<sup>20</sup>. Contudo, é válido ressaltar que esses medicamentos não devem ser utilizados para o tratamento de quadros leves ou moderados ou para a prevenção da doença<sup>56</sup>.

O Tocilizumab, que tem como alvo o receptor da IL-6, tem-se demonstrado benéfico para pacientes mais graves em uso de hipercitocinemia<sup>56</sup>. Só podem ser utilizados quando em associação com a dexametasona ou glicocorticoide<sup>56</sup>.

Outros medicamentos que estão sendo estudados são Avigan, utilizado para tratamento da Influenza e testando contra Ebola; Ritonavir, usado tradicionalmente para o tratamento do HIV; transfusão de plasma e imunoglobulinas<sup>19</sup>.

### **3.1.9 Vacinas**

Diante do grande impacto que o vírus SARS-CoV-2 vem causando a nível mundial, a existência de uma vacina para a população se mostrou essencial. Assim, inúmeras entidades ao redor do mundo se mobilizaram para o desenvolvimento, de forma que já passam de cem o número de vacinas em desenvolvimento ao redor do mundo<sup>21</sup>. Atualmente, sob regime de uso emergencial, estão sendo aplicadas diversas vacinas que possuem mecanismos de ação distintos. A Janssen, vacina de dose única, utiliza como princípio o vetor de adenovírus sorotipo 26 que expressa a proteína *spike* e demonstrou eficácia de 66,9% {intervalo de confiança (IC) de 95%: 59,0 –

73,4} em prevenir a COVID-19 em manifestações moderadas e severas<sup>55</sup>. Semelhante a ela, a AstraZeneca, que apresenta eficácia de 70.4% para a prevenção de COVID-19 sintomático (IC de 95%: 54,8 – 80,6), utiliza também como princípio um vetor adenoviral de chimpanzé, mas apresenta duas doses que devem ser aplicadas com intervalo entre 8 a 12 semanas, segundo o que indica a OMS<sup>55</sup>. Outras, como a Pfizer e a Moderna, ambas administradas em duas doses, com 3 semanas e 28 dias de intervalo entre as doses, respectivamente, e têm como base o *messenger ribonucleic acid* (RNAm)<sup>55</sup>. A vacina da Moderna apresenta 94,1% de eficácia (IC de 95%: 89,3 – 96,8) na prevenção da forma sintomática da doença, enquanto a Pfizer demonstra 95% (IC de 95%: 90,3 – 97,6) de eficácia na prevenção de quadros sintomáticos da COVID-19<sup>55</sup>. E a Sinovac também apresenta duas doses com intervalo de 28 dias entre elas e possui como mecanismo o vírus inativado<sup>55</sup>. No momento atual, estão sendo utilizadas no Brasil a vacina da Janssen, AstraZeneca, Pfizer e Sinovac<sup>55</sup>.

## **4 MÉTODO**

### **4.1 Desenho do estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura sem metanálise.

### **4.2 Estratégia de busca**

As fontes de dados utilizadas para a obtenção de artigos foram PubMed e Lilacs e a busca por artigos ocorreu entre 13 de março de 2021 e 23 de março de 2021. Associando os descritores extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH), aos operadores booleanos AND e OR, a fórmula de pesquisa utilizada na base de dados PubMed foi: ((SARS-CoV-2 *Virus*) OR (SARS *Coronavirus 2*) OR (COVID) AND (*Biomarkers*) AND (*Inflammation*) AND (*Severity*) AND (*Prognosis*)). A fórmula de pesquisa utilizada no Lilacs foi: ((COVID) AND (*Prognosis*) AND (*Biomarkers*) AND (*Severity*)). Além disso, também foram buscados, manualmente, artigos importantes para a construção do estudo. Como guia para a realização desta revisão sistemática foi utilizado o protocolo PRISMA.

### **4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Na revisão, foram inclusos estudos observacionais publicados entre 2019 e 2021, em idioma inglês. Quanto às características dos participantes dos estudos, foram inclusos aqueles que avaliaram indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2, de ambos os sexos, de qualquer idade e que tiveram o desfecho principal composto por severidade, criticidade e mortalidade. Esse desfecho composto foi nomeado de grupo grave. Foram excluídas da seleção dos estudos relatos de casos, série de casos, resumos, diretrizes e revisões sistemáticas.

### **4.4 Identificação e seleção de estudos**

Os estudos selecionados inicialmente foram avaliados por dois investigadores que realizaram a leitura do título e do resumo de forma independente e simultânea. Os estudos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra para análise de critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Em caso de discordância entre os dois investigadores, recorreu-se a um terceiro investigador mais experiente.

### **4.5 Extração dos dados**

Após leitura integral dos estudos selecionados, foi feita a extração dos dados. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, biomarcadores imunológicos {IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-5, IFN- $\gamma$ , CCL2, proteína C reativa).

#### **4.6 Análise da qualidade metodológica dos artigos**

Para a análise da qualidade metodológica dos artigos que foram selecionados, como se tratam de estudos observacionais, foi utilizada a ferramenta STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), que consiste em uma iniciativa que oferta um modelo a ser seguido por autores de estudos observacionais, indicando quais informações são importantes que estejam presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão, a fim de favorecer a leitura crítica. Ela conta com 22 critérios, sendo que, destes, 18 são comuns a estudos de coorte, estudos seccionais e caso-controle e quatro itens são específicos de cada um desses tipos de estudo (anexo A). Foram apenas incluídos nesta revisão artigos que pontuarem a partir de 16 pontos, ou seja, atenderam acima de 70% dos critérios.

#### **4.7 Considerações éticas**

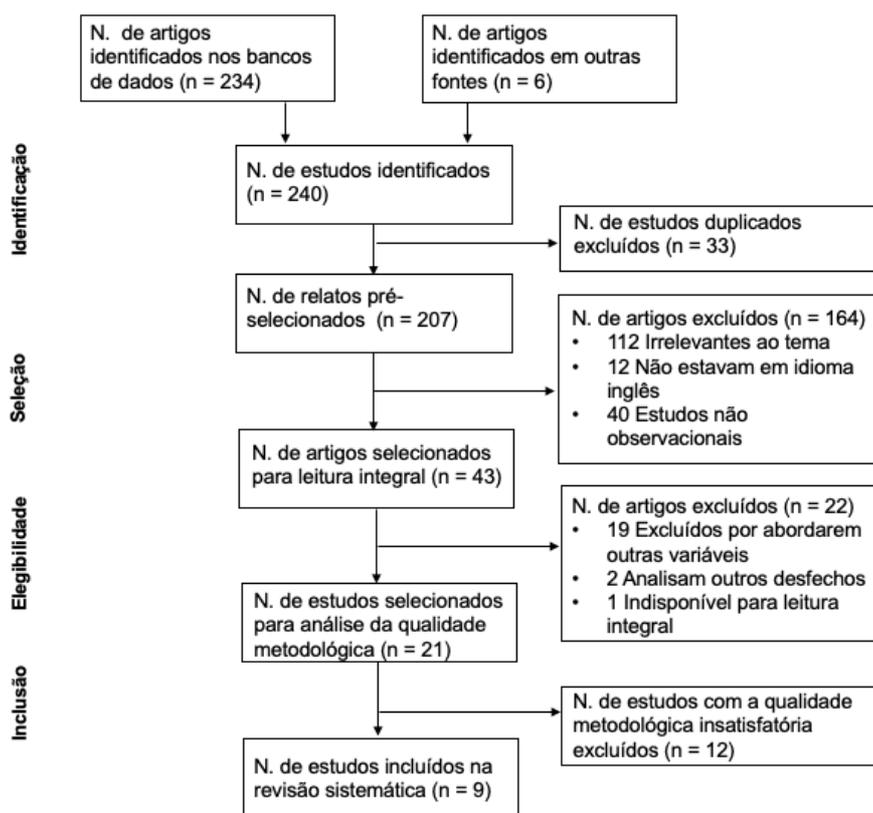
Pelo fato de o presente estudo se tratar de uma revisão sistemática, não foi necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) segundo o que define a Resolução 466/12 do Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Extração e análise de dados

Após realizada a busca nos bancos de dados PubMed e Lilacs, foram obtidos 234 artigos, todos publicados entre 2020 e 2021. Além disso, outros seis artigos foram identificados através da busca manual, somando 240 artigos. Destes, após a retirada dos duplicados, restaram 207 estudos. O título e resumo de todos os artigos foram lidos e 164 foram excluídos por serem considerados irrelevantes ao tema ou por cumprirem algum critério de exclusão. Com isso, restaram 43 artigos, que foram lidos na íntegra. Enfim, apenas 9 artigos atenderam aos critérios de inclusão dessa revisão sistemática (Figura 1 e Apêndice A, B e C).

**Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos**



### 5.2 Características gerais dos estudos selecionados

A partir dos artigos incluídos na revisão, ao todo, a amostra populacional desses estudos observacionais envolveu 2.133 pacientes, de modo que a maior amostra foi a do estudo de Ruchong Chen et al<sup>22</sup> com 548 pacientes e a menor foi proveniente do

estudo de Ying Chi et al<sup>23</sup> com 70 pacientes. Os nove artigos foram publicados no ano de 2020. Todos são estudos de coorte e pontuaram acima de 70% no checklist STROBE (Apêndices A, B e C). Com relação ao local de realização dos estudos, sete foram realizados na China e os outros dois foram realizados entre a Espanha e Israel (Tabela 1).

**Tabela 1 – Características dos estudos incluídos**

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	LOCAL DE REALIZAÇÃO	TAMANHO AMOSTRAL	Nº DE PACIENTES NO GRUPO GRAVE	Nº DE PACIENTES NO GRUPO NÃO GRAVE	TIPO DE ESTUDO	STROBE/ %
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	2020	China	548	103	445	Coorte retrospectiva	84,1
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	2020	China	70	66	4	Coorte retrospectiva	75
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	2020	China	140	33	107	Coorte retrospectiva	79,5
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	2020	China	74	55	19	Coorte retrospectiva	81,8
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	2020	Espanha	501	36	465	Coorte prospectiva	77,3
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	2020	China	150	57	93	Coorte retrospectiva	79,5
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	2020	China	452	286	166	Coorte retrospectiva	77,3
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	2020	China	127	16	111	Coorte retrospectiva	79,5
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	2020	Israel	71	12	59	Coorte prospectiva	75

### 5.3 Características dos grupos de pacientes das amostras dos estudos selecionados

Acerca da seleção de dados nos estudos selecionados, foram apenas incluídas as informações de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e de diferentes graus de gravidade, como explicitado no método. Os pacientes foram agrupados nos grupos grave e não grave. Dessa forma, em Ruchong Chen et al<sup>22</sup> foram incluídos os dados de pacientes sobreviventes e não sobreviventes que compunham o grupo de pacientes com diferentes desfechos.

No estudo de Ying Chi et al<sup>23</sup>, foram considerados apenas os pacientes do grupo sintomático e assintomático, sendo o grupo controle e convalescente que estavam excedentes descartados. Com relação a Fang Liu et al<sup>24</sup>, foram utilizados os dados dos pacientes dos dois únicos grupos existentes, de pacientes com doença leve e severa. Sobre Yu Chen et al<sup>25</sup>, foram inclusos os pacientes dos dois grupos para análise, os participantes do grupo severo e gravemente doentes. Com relação ao estudo de Rocio Laguna-Goya et al<sup>26</sup>, foram colhidas as medianas de pacientes dos grupos sobreviventes e não sobreviventes. Em Zhilin Zeng et al<sup>27</sup>, foram colhidas as informações de pacientes moderados e críticos, de modo que os pacientes do grupo severo não foram inclusos. Sobre Chuan Qin et al<sup>28</sup>, foram analisados os dados dos grupos severo e não-severo. Os dois grupos abordados por Zhe Zhu et al<sup>29</sup> foram analisados pela presente revisão, sendo eles grupo severo e não-severo. Por fim, em Mathilda Mandel et al<sup>30</sup> foram abordados e inclusos os grupos de enfermos dos grupos vivos e mortos (Tabela 1).

#### **5.4 Características dos participantes das amostras dos estudos selecionados**

Nos estudos incluídos, a idade dos participantes variou no grupo grave de  $43,24 \pm 14,76$  a  $66,9 \pm 12,1$  anos e no grupo não grave de  $42,00 \pm 10,98$  a  $53,5 \pm 13,9$  anos, demonstrando a prevalência de indivíduos mais velhos no grupo de pacientes grave do que não grave. Além disso, foi observada na maioria dos estudos maior frequência de indivíduos do sexo masculino no grupo de maior gravidade com relação ao outro grupo de pacientes (Tabela 2).

**Tabela 2 – Características Gerais dos Participantes dos Estudos**

AUTOR	Média/mediana de idade (anos)		Distribuição por sexo	
	Grupo grave	Grupo não grave	Grupo grave	Grupo não grave
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	66,9 ± 12,1*	53,5 ± 13,9*	67% H	54,8% H
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	43,24 ± 14,76*	42,00 ± 10,98*	56% H	25% H
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	77,0 (65,5 – 87,5)	62,0 (52,0 – 73,0)	24,2% H	38,3% H
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	66 (59 – 71)	60 (55 – 73)	67,3% H	42,1% H
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	65 (57 – 72)	52 (44 – 58)	69,4% H	62,9% H
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	68,0 (57,0 – 77,0)	59,0 (46,0 – 68,5)	54,4% H	44,1% H
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	61 (51 – 69)	53 (41,25 – 62)	54,2% H	48,2% H
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	57,50±11,70*	49,95 ± 15,52*	56,25% H	65,77% H
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	-	-	-	-

Legenda da Tabela 2: H: Indivíduos do sexo masculino | \*: São valores de média das idades.

### 5.5 Características dos métodos de detecção dos níveis de biomarcadores em cada um dos estudos selecionados

No que concerne aos métodos utilizados em cada um dos artigos selecionados para obtenção dos níveis séricos das citocinas analisadas, Mathilda Mandel et al<sup>30</sup> e Yu Chen et al<sup>25</sup> aplicaram o método *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Em contrapartida, Zhilin Zeng et al<sup>27</sup> realizou um método de quimioluminescência, o *hemiluminescence immunoassay* (CLIA). Rocio Laguna-Goya et al<sup>26</sup> empregou o método BD CBA Human IL-6 Flex e o método padrão de mensuração para a PCR. Em Ying Chi et al<sup>23</sup> foi aplicado o Bio-Plex Pro Human Cytokine Screening 48-plex panel (Bio – Rad). No estudo de Zhe Zhu et al<sup>29</sup>, as citocinas foram medidas a partir da citometria de fluxo com kit de citocina Th1/2 humana. De forma semelhante, Chuan Qin et al<sup>28</sup> refere que foi realizado citometria de fluxo, mas não especifica o tipo do kit utilizado. Fang Liu et al<sup>24</sup>, Ruchong Chen et al<sup>22</sup> não relatam qual o método utilizado.

## 5.6 Resultados relacionados à associação de biomarcadores imunológicos e inflamatórios ao prognóstico de pacientes infectados por SARS-CoV-2

Em relação aos níveis de PCR, observou-se uma diferença significativa destes após comparação dos dois grupos analisados, apresentando-se elevada, de forma unânime, no grupo de pacientes graves, sendo a diferença mais expressiva no estudo de Ruchong Chen et al<sup>22</sup>, chegando a quase 81 mg/L. Ademais, Zhe Zhu et al<sup>29</sup> confirmou a hipótese proposta por outros estudos de que a PCR possuía capacidade preditora para o grau de severidade dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. A confirmação de a PCR ser um fator de risco independente para a severidade dos pacientes infectados ocorreu a partir da realização de uma análise de regressão logística multivariada com *odds ratio* 1,030 (IC 95%: 1,005 – 1,055)<sup>29</sup>. Em Rocio Laguna-Goya et al<sup>26</sup>, a partir de análise de regressão logística univariada, conclui-se que altos valores de PCR são considerados fatores de risco para a mortalidade em pacientes infectados. Além disso, ela apresentou sensibilidade de 0,97, de forma que pacientes com níveis abaixo de 8,75 mg/dL apresentaram menos de 1% de probabilidade de morte<sup>26</sup>. Já Fang Liu et al<sup>24</sup>, a partir de dados obtidos após modelo multivariada de Cox, encontrou que a PCR em valores maiores ou iguais a 48,1 mg/L apresentam maiores chances de desenvolvimento de graus mais severos da COVID-19 {hazard ratio (HR): 4,394; IC 95%; 1,924 – 10,033;  $p < 0,001$ }. Em Zhilin Zeng et al<sup>27</sup>, após realizada análise de regressão logística univariada, a PCR (> 90 vs. ≤ 90 mg/L) pôde ser associada à severidade da doença. A comparação dos grupos grave e não grave apresentou diferenças nas medianas da PCR com significância estatística em todos os estudos. No geral, a mediana da PCR estava mais elevada em pacientes inclusos no grupo de gravidade do que no grupo não grave (Tabela 3).

**Tabela 3 – Níveis de PCR nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	PCR		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
<b>Ruchong Chen, et al<sup>22</sup></b>	108,90 mg/L (55,70 – 160,00)	27,60 mg/L (6,33 – 72,85)	< 0,001
<b>Ying Chi, et al<sup>23</sup></b>	-	-	-
<b>Fang Liu, et al<sup>24</sup></b>	93,9% com PCR > 8 mg/dL*	56,1% com PCR > 8 mg/dL*	< 0,0001
<b>Yu Chen, et al<sup>25</sup></b>	-	-	-
<b>Rocio Laguna-Goya, et al<sup>26</sup></b>	19,4 mg/dL (13,0 – 26,5)	7,68 mg/dL (3,31 – 14,93)	< 0,0001
<b>Zhilin Zeng, et al<sup>27</sup></b>	93,0 mg/L (65,0 – 165,1)	14,0 mg/L (4,8 – 39,7)	< 0,05
<b>Chuan Qin, et al<sup>28</sup></b>	57,9 mg/L (20,9-103,2)	33,2 mg/L (8,2-59,7)	< 0,001
<b>Zhe Zhu, et al<sup>29</sup></b>	36,64 mg/L (15,33 – 69,94)	8,47 mg/L (2,79 – 16,19)	< 0,001
<b>Mathilda Mandel, et al<sup>30</sup></b>	-	-	-

Legenda da tabela: \*: % de pacientes.

A IL-6 demonstrou diferenças importantes entre os dois grupos analisados nos estudos selecionados nessa revisão. A comparação das medianas da IL-6 nos grupos analisados demonstrou diferenças estatisticamente significantes em todos os estudos incluídos. A investigação de Ruchong Chen et al<sup>22</sup> demonstrou que essa interleucina é um fator de risco para desfechos fatais em pacientes com COVID-19 após realização do modelo de regressão multivariada de Cox, com IL-6 apresentando valores maiores do que 3 pg/mL, *hazard ratio* de 2,63, IC 95% (1,23 – 5,62) e  $p = 0,013$ . No estudo de Zhe Zhu et al<sup>29</sup>, a citocina IL-6 além de ter demonstrado níveis mais elevados no grupo severo, também foi determinada como sendo um fator de risco independente para a severidade da doença, a partir da análise de regressão logística multivariada, apresentado *odds ratio* de 1,090 (IC 95%: 1,040 – 1,147), sendo sugerida sua monitorização nos casos mais severos da doença. Ainda com relação ao estudo de Zhe Zhu et al<sup>29</sup>, a IL-6 demonstrou correlação positiva com outros parâmetros, como PCR ( $r = 0,468$  e  $p < 0,001$ ), IFN- $\gamma$  ( $r = 0,434$  e  $p < 0,001$ ) e especialmente com a IL-10 ( $r = 0,638$  e  $p < 0,001$ ). Em Mathilda Mandel et al<sup>30</sup>, foi realizada análise de sobrevivência pelo cálculo da probabilidade de morte em pacientes com níveis de IL-6 acima do percentil de 50%. Com isso, observou-se que essa citocina tem sensibilidade de 91,7% e especificidade de 57,6% e se concluiu que a IL-6 tem capacidade preditora para sobrevivência de pacientes com COVID-19<sup>30</sup>. Em Zhilin Zeng et al<sup>27</sup>, após análise de regressão logística uni e multivariada, essa interleucina demonstrou ser um fator independente relacionado à severidade da doença. No estudo de Rocio Laguna-Goya et al<sup>26</sup>, a IL-6 demonstrou ser um potencial biomarcador para a mortalidade da doença, apresentando área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC) de 0,74 e uma especificidade de 0,89. Fang Liu et al<sup>24</sup> demonstrou, pelo modelo multivariado de Cox, que essa citocina pode ser considerada como um fator de risco independente para a predição da severidade da doença ( $p < 0,001$ ) e que, níveis acima de 32.1 pg/mL estão mais propensos ao desenvolvimento de quadro mais graves da doença (HR: 2.375; IC 95%; 1,058 – 5,329;  $p < 0,001$ ). De forma geral, a partir da avaliação dos dados de pacientes do grupo severo e não severo, observa-se um resultado significativo quanto à relativa elevação dos níveis de IL-6 nos pacientes do grupo grave (Tabela 4).

**Tabela 4 – Níveis de IL-6 nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	IL-6		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
<b>Ruchong Chen, et al<sup>22</sup></b>	9,74 pg/mL (7,53 – 13,22)	7,24 pg/mL (5,58 – 9,78)	< 0,001
<b>Ying Chi, et al<sup>23</sup></b>	15,30 pg/mL (7,70 – 22,64)	6,44 pg/mL (2,34 – 13,94)	< 0,05
<b>Fang Liu, et al<sup>24</sup></b>	97% dos pacientes apresentaram IL-6 > 7 pm/mL*	58,9% dos pacientes apresentaram IL-6 > 7 pm/mL*	< 0,0001
<b>Yu Chen, et al<sup>25</sup></b>	103,0 pg/mL(43,0 – 323,2)	10,4 pg/mL(5,4 – 31,1)	<0.001
<b>Rocio Laguna-Goya, et al<sup>26</sup></b>	86,0 pg/mL (20,0 – 225,0)	17,0 pg/mL (5,0 – 44)	< 0,0001
<b>Zhilin Zeng, et al<sup>27</sup></b>	59,7 pg/mL (33,5 – 137,4)	13,1 pg/mL (3,8 – 23,5)	< 0,05
<b>Chuan Qin, et al<sup>28</sup></b>	25,2 pg/mL (9,5 – 54,5)	13,3 pg/mL (3,9 – 41,1)	< 0,001
<b>Zhe Zhu, et al<sup>29</sup></b>	24,11 pg/mL (1,14 – 54,37)	3,82 pg/mL (2,19 – 9,87)	< 0,001
<b>Mathilda Mandel, et al<sup>30</sup></b>	163,40 pg/mL (87,36 – 1222,01)	39,65 pg/mL (17,81 – 99,77)	< 0,0001

Legenda da tabela: \*: % de paciente.

Com relação à IL-8, dos cinco estudos que abordaram essa citocina, dois deles não apresentaram significância estatística, sendo eles o estudo de Mathilda Mandel et al<sup>30</sup> com  $p = 0,1739$  e em Yu Chen et al<sup>25</sup>, cujo valor de  $p = 0,077$ . As diferenças entre os níveis de IL-8 entre os dois grupos analisados são discretas, sendo a menor delas observada no estudo de Chuan Qin et al<sup>28</sup>, com apenas 4,7 pg/mL. O estudo de Mathilda Mandel et al<sup>30</sup>, que apresentou a maior diferença entre os grupos, acima de 20 pg/mL, apesar de concluir que essa citocina não apresenta capacidade de predizer a severidade da doença, sugere que ela pode ser alvo para imunoterapia. No estudo de Zhilin Zen et al<sup>27</sup>, a partir de uma análise de regressão logística univariada, observou-se que a IL-8 (>25 vs.  $\leq 25$ pg/ml) está diretamente associada ao grau de severidade da doença (*odds ratio* 2,65; IC 95%; 1,61 – 4.36;  $p < 0,001$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5 – Níveis de IL-8 nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	IL-8		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	-	-	-
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	33,29 pg/mL (17,58 – 44,74)	17,79 pg/mL (12,18 – 33,72)	≥ 0,05
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	-	-	-
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	62,3 pg/mL (19,9 – 142,5)	11,1 pg/mL (8,1 – 60,8)	0,077
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	-	-	-
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	26,0 pg/mL (14,9 – 49,4)	12,2 pg/mL (7,8 – 9,0)	< 0,05
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	18,4 pg/mL (11,3 – 28,4)	13,7 pg/mL (8,9 – 21,0)	< 0,001
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	-	-	-
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	52,44 pg/mL (33,16 – 119,69)	29,68 pg/mL (18,06 – 56,52)	0,1739

Sobre a IL-10, no estudo de Zhilin Zeng et al<sup>27</sup>, foi realizada uma análise longitudinal dos níveis da IL-10, de forma que o primeiro ponto (dia 0) de extração de dados foi realizado no momento da admissão do paciente; o segundo ponto ocorreu no 10º dia de hospitalização (variando do dia 5 – 15); e o terceiro ponto de aferição foi realizado antes da alta do paciente, após óbito ou aproximadamente no dia 20 de hospitalização. Observou-se que os pacientes críticos apresentavam níveis mais elevados do que os do grupo moderado com relação à IL-10 no 10º dia de hospitalização e se mantiveram elevados ao longo do curso da doença, sugerindo uma correlação com um pior prognóstico<sup>27</sup>. Essa citocina foi associada ao grau de severidade da doença a partir de uma análise de regressão logística univariada, apresentando *odds ratio* de 2,77, IC 95% (1,70 – 4,52) e  $p < 0,001$  realizada no estudo de Zhilin Zeng et al<sup>27</sup>. O estudo de Ying Chi et al<sup>23</sup>, que subdividiu o total de pacientes

inclusos em um grupo de paciente sintomáticos em apresentações leve, moderada e severa da doença, constatou que os níveis de IL-10 estavam mais elevados em pacientes com quadros severos do que em quadros leves, contudo não apresentou dados estatisticamente significantes. Os outros trabalhos que abordaram essa variável foram estatisticamente significantes. De forma geral, foi verificada uma discreta elevação dos níveis séricos de IL-10 nos pacientes do grupo grave em comparação ao não grave (Tabela 6).

**Tabela 6 – Níveis de IL-10 nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	IL-10		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	-	-	-
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	9,60 pg/mL (5,64 – 13,24)	7,80 pg/mL (6,42 – 8,17)	≥0,05
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	-	-	-
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	11,9 pg/mL (5,0 – 25,1)	5,0 pg/mL (5,0 – 8,0)	0,049
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	-	-	-
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	9,5 pg/mL (6,7 – 15,9)	5,0 pg/mL (5,0 – 6,8)	< 0,05
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	6,6 pg/mL (5,0 – 11,3)	5,0 pg/mL (5,0 – 7,0)	< 0,001
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	6,41 pg/mL (3,24 – 11,02)	3,13 pg/mL (2,15 – 4,57)	0.001
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	-	-	-

No que diz respeito à correlação dos níveis de IL-5 com o grau de severidade da infecção, apenas o estudo de Ying Chi et al<sup>23</sup> abordou essa variável, demonstrando

discreta elevação nos seus valores. Contudo, esse estudo não foi estatisticamente significativo.

**Tabela 7 – Níveis de IL-5 nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	IL-5		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	-	-	-
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	15,15 pg/mL (8,62–78,05)	11,48 pg/mL (6,12–16,65)	≥ 0,05
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	-	-	-
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	-	-	-
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	-	-	-
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	-	-	-
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	-	-	-
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	-	-	-
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	-	-	-

Dos quatro artigos que analisaram os níveis de IL-1 $\beta$  em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, em Yu Chen et al<sup>25</sup>, Mathilda Mandel et al<sup>30</sup> e Chuan Qin et al<sup>28</sup> não houve significância estatística entre a comparação dos grupos. De forma geral, é possível observar discreta elevação desses valores em pacientes do grupo severo. Contudo, em Chuan Qin et al<sup>28</sup> e Yu Chen et al<sup>25</sup> os valores entre os dois grupos foram iguais.

**Tabela 8 – Níveis de IL-1 $\beta$  nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	IL-1 $\beta$		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	-	-	-
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	13,07 pg/mL (8,55–21,97)	6,78 pg/mL (4,69–13,33)	< 0,05
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	-	-	-
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	5,0 pg/mL (5,0 – 5,9)	5,0 pg/mL (5,0 – 5,0)	0,284
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	-	-	-
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	-	-	-
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	5,0 pg/mL (5,0 – 5,0)	5,0 pg/mL (5,0 – 5,0)	0,962
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	-	-	-
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	0,41 pg/mL(0,27 – 0,58)	0,31 pg/mL (0,17 – 0,67)	0,9491

O conteúdo de CCL2 no soro de pacientes graves se mostrou mais elevado do que em não graves em ambos os estudos que abordaram essa proteína. As diferenças foram estatisticamente significantes apenas em Yu Chen et al<sup>25</sup>. Segundo analisado em Yu Chen et al<sup>25</sup>, CCL2 apresenta sensibilidade para prever doença crítica de 78,2%, especificidade de 83,3% e área sob a curva (AUC) de 0,852. No estudo de Ying Chi et al<sup>23</sup>, foram realizadas análises de correlação de Spearman, que demonstraram que os níveis de CCL2 ( $r = 0,333$ ,  $p < 0,01$ ) são franca e positivamente relacionados com a carga viral. Ainda com relação ao estudo de Ying Chi et al<sup>23</sup>, no grupo de pacientes sintomáticos, que é ainda subdividido em casos leves, moderados e severos, observou-se que a CCL2 em casos severos estava em níveis mais elevados do que em pacientes de apresentação da doença leve.

**Tabela 9 – Níveis de CCL2 nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	CCL2		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
<b>Ruchong Chen, et al<sup>22</sup></b>	-	-	-
<b>Ying Chi, et al<sup>23</sup></b>	128,70 pg/mL (86,21–197,40)	68,16 pg/mL (42,12–182,80)	≥0,05
<b>Fang Liu, et al<sup>24</sup></b>	-	-	-
<b>Yu Chen, et al<sup>25</sup></b>	837,0 pg/mL(425,6 – 1374,0)	230,7 pg/mL (137,9 – 338,7)	< 0,001
<b>Rocio Laguna-Goya, et al<sup>26</sup></b>	-	-	-
<b>Zhilin Zeng, et al<sup>27</sup></b>	-	-	-
<b>Chuan Qin, et al<sup>28</sup></b>	-	-	-
<b>Zhe Zhu, et al<sup>29</sup></b>	-	-	-
<b>Mathilda Mandel, et al<sup>30</sup></b>	-	-	-

A respeito da análise dos níveis de IFN- $\gamma$ , a variação dos níveis entre os dois grupos nos estudos analisados foi bastante discreta. Dos artigos que abordaram essa citocina, apenas Ying Chi et al<sup>23</sup> não apresentou significância estatística. Contudo, é possível observar elevação dessa citocina entre os grupos de pacientes severo com relação aos do não severo.

**Tabela 10 – Níveis de IFN- $\gamma$  nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	IFN- $\gamma$		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	-	-	-
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	57,96 pg/mL (44,02–72,15)	48,21 pg/mL (27,81–73,78)	$\geq 0,05$
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	-	-	-
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	-	-	-
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	-	-	-
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	-	-	-
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	-	-	-
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	1,93 pg/mL (1,25 – 2,29)	1,24 pg/mL (0,93 – 1,57)	0,003
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	-	-	-

A respeito da citocina TNF- $\alpha$ , as diferenças apresentadas entre a comparação dos dois grupos não foram tão relevantes. Após realizada análise de sobrevivência a partir do cálculo da probabilidade de óbito em pacientes com níveis de TNF- $\alpha$  acima do percentil de 50%, especialmente acima de 33,91 pg/mL, foi demonstrado que têm a 45,8% de probabilidade de sobreviver e 75% de evoluir para o óbito ( $p = 0,0648$ ) no estudo de Mathilda Mandel et al<sup>30</sup>. Em consonância a isso, o estudo de Zhilin Zeng et al<sup>27</sup> após realizar análise de regressão logística uni e multivariada não demonstrou que esse seria um fator de risco independente para o grau de severidade da doença. Contudo, o estudo de Zhilin Zeng et al<sup>27</sup>, após análise de regressão logística univariada, demonstrou que o TNF- $\alpha$  ( $> 10$  vs.  $\leq 10$ pg/mL) apresenta associação com a severidade da doença (*odds ratio* 1,96; IC 95%: 1,20 – 3,20;  $p = 0,007$ ). Dos seis

estudos que abordaram essa citocina, apenas Zhe Zhu et al<sup>29</sup> e Yu Chen et al<sup>25</sup> não foram estatisticamente significantes.

**Tabela 11 – Níveis de TNF- $\alpha$  nos pacientes dos estudos selecionados**

Autor	TNF- $\alpha$		Valor de p
	Grupo grave	Grupo não grave	
Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	-	-	-
Ying Chi, et al <sup>23</sup>	185,40 pg/mL (164,80 – 213,70)	151,50 pg/mL (141,20 – 191,30)	$\geq 0,05$
Fang Liu, et al <sup>24</sup>	-	-	-
Yu Chen, et al <sup>25</sup>	13,3 pg/mL (7,5 – 30,3)	7,8 pg/mL (6,4 – 9,1)	0,414
Rocio Laguna-Goya, et al <sup>26</sup>	-	-	-
Zhilin Zeng, et al <sup>27</sup>	11,0 pg/mL (8,0 – 14,8)	8,7 pg/mL (6,8 – 10,8)	$< 0,05$
Chuan Qin, et al <sup>28</sup>	8,7 pg/mL (7,11 – 11,6)	8,4 pg/mL (6,9 – 10,4)	0,037
Zhe Zhu, et al <sup>29</sup>	1,48 pg/mL (1,39 – 1,74)	1,35 pg/mL (1,12 – 1,73)	0,495
Mathilda Mandel, et al <sup>30</sup>	33,91 pg/mL (22,36 – 50,13)	19,09 pg/mL (14,74 – 28,10)	0,0023

## 6 DISCUSSÃO

A partir dessa revisão sistemática, foi observada uma associação entre fatores como idade, sexo, biomarcadores inflamatórios e imunológicos e a probabilidade de progressão para quadros de pior prognóstico nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que desenvolveram a COVID-19.

Sobre as características gerais dos participantes dos estudos selecionados, foi observada maior frequência de indivíduos do sexo masculino afetados pelos graus mais severos de manifestação da COVID-19, o que está em consonância com o que é apresentado no estudo de Izhah E. Sama et al<sup>31</sup>, que sugere que os indivíduos do sexo masculino são possivelmente mais acometidos do que as mulheres em razão da localização do gene responsável pela produção da enzima ACE2 - envolvida diretamente na fisiopatologia da infecção - no cromossomo X, uma vez que os homens são mais atingidos por doenças ligadas a esse cromossomo do que mulheres. Outra explicação para essa diferença seria em decorrência dos hormônios sexuais que medeiam de forma distinta a resposta do organismo a inúmeras infecções respiratórias entre os sexos, como o visto no artigo de J Karlberg et al<sup>32</sup>, o que poderia se aplicar também aos pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2.

Em relação à idade dos 2.133 participantes que foram incluídos e analisados nessa revisão sistemática, os estudos foram unânimes em apresentarem a maior média de idade no grupo grave em comparação ao não grave, como o observado na metanálise de Clara Bonard et al<sup>33</sup>, que envolveu mais de 600 mil pacientes com COVID-19 e demonstrou aumento significativo na mortalidade em indivíduos acima de 50 anos, principalmente aqueles acima dos 60. Este fato sugere que pacientes mais velhos tenham uma resposta imune disfuncional, levando a uma superprodução de fatores imunológicos e inflamatórios, a exemplo da tempestade de citocinas, desenvolvendo quadros mais graves.

No que tange à relação entre os biomarcadores imunológicos e inflamatórios analisados e o prognóstico de pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre a elevação do nível sérico de alguns dos biomarcadores investigados e a severidade da doença, o que sugere que eles possuem certo grau de envolvimento no curso do desenvolvimento da COVID-19.

A PCR é uma proteína de fase aguda não específica produzida por estímulo da IL-6, sendo sintetizada pelo fígado e associadas a inúmeras patologias graves, a exemplo em doenças cardiovasculares, gota, H1N1, como um biomarcador inflamatório<sup>35</sup>. A mesma associação foi observada em inúmeros estudos que correlacionaram os níveis séricos da PCR e o grau de gravidade da apresentação da COVID-19, como por exemplo no estudo de Mahmoud Sadeghi-Haddad-Zavareh et al<sup>34</sup>, realizado no Irã, no qual essa proteína apresentou níveis mais elevados no grupo de pacientes severo {97mg/L (1-440)} do que no não severo {50mg/L (4-392)}, com  $p < 0,001$ . Outra investigação com resultado semelhante foi a realizada em Nova York por Nathaniel R. Smilowitz et al<sup>35</sup>, que realizou a medição dos valores de PCR de 2.601 pacientes, que apresentaram mediana de 108mg/L {intervalo interquartil (IQ): 53-169}, de forma que valores acima deste estavam associados a quadro mais graves, com o desenvolvimento de complicações como tromboembolismo venoso, injúria renal aguda, dentre outros. O estudo de Qingxian Cai et al<sup>36</sup> demonstrou também elevação nos valores de pacientes do grupo severo em comparação ao não severo, apresentando 32,235 mg/dL e 8,18 mg/dL respectivamente e  $p < 0,001$ . O presente estudo observou resultado semelhantes aos citados anteriormente, de forma que todos os estudos inclusos apresentaram níveis séricos de PCR mais elevados nos pacientes do grupo grave do que não grave e estatisticamente significantes, o que sugere a possibilidade dessa proteína atuar como um biomarcador inflamatório para a severidade da doença.

A IL-6 é a interleucina mais abordada nos estudos e é sugestionada por muitos como sendo o principal biomarcador pró-inflamatório de predição para o grau de severidade dos pacientes acometidos pelo vírus SARS-CoV-2. Inúmeros estudos descrevem a IL-6 como sendo bom para essa finalidade<sup>36,37</sup>. A investigação de Aiping Ma et al<sup>37</sup>, por exemplo, observou a correlação entre os elevados valores de IL-6 com a severidade da doença entre pacientes severos (5,47 pg/mL) e críticos (43,32 pg/mL), apresentando  $p = 0,001$ . O estudo realizado na China por Qingxian Cai et al<sup>36</sup>, que englobou 298 participantes, constatou IL-6 em valores mais altos em pacientes severos do que não severos, com 8,505 ng/L vs. 26,95 ng/L com  $p < 0,001$  e observou também, a partir de análise de regressão multivariável, que os valores dessa interleucina verificados na admissão estão relacionados a uma chance maior de doença grave. Corroborando com esses estudos, a presente revisão sistemática

observou unanimidade quanto a verificação de níveis mais elevados da IL-6 no grupo dos pacientes grave do que nos não grave, o que sugere que essa interleucina seja um bom biomarcador inflamatório para a avaliação do prognóstico de indivíduos com COVID-19, uma vez que, em níveis elevados, demonstra grande probabilidade de progressão para manifestações graves da doença.

A IL-8, que é um potente agente pró-inflamatório, possui papel essencial na resposta imune, sendo responsável pela ativação e recrutamento dos neutrófilos<sup>38</sup>. Dada a atividade desta citocina, foi demonstrado na presente revisão que os pacientes com quadros mais graves da doença apresentavam níveis séricos mais elevados do que os não grave, de forma que apenas dois dos estudos que demonstraram essa associação não foram estatisticamente significantes (Mathilda Mandel et al<sup>30</sup> e Ying Chi et al<sup>23</sup>). Essa elevação também foi observada em estudos como o de Lili Li et al<sup>38</sup>, realizado na China, que ressalta ainda que a IL-8 é um indicador do estado geral da COVID-19, servindo como um biomarcador para a severidade, sugerindo inclusive que seja um alvo para o tratamento da doença. Contudo, o estudo de Aiping Ma et al<sup>37</sup> realizado na China e com a participação de 69 pacientes, que comparou pacientes de grupo crítico (30,28 pg/mL) e severo (13,68 pg/mL), com valor de p não estatisticamente significativo, não demonstrou a associação entre os valores de IL-8 e o grau da severidade da doença. Porém, o estudo destaca que como a IL-8 atua como um fator quimiotático de neutrófilos, ela pode estar associada a outras alterações séricas como a elevação da NLR e a neutrofilia<sup>37</sup>.

Com relação à IL-10, ela possui um efeito anti-inflamatório e imunossupressor<sup>39</sup>. A partir da análise realizada pelo estudo de Aiping Ma et al<sup>37</sup>, realizado na China, observou-se elevação das taxas circulantes dessa interleucina no grupo de pacientes críticos (23,68 pg/mL) em comparação aos pacientes severos (5,60 pg/mL), com  $p = 0,001$ . O estudo de Hashim Islam et al<sup>39</sup> sugere que essa interleucina apresenta níveis mais elevados principalmente após a segunda semana do início dos sintomas, o que ratifica os resultados encontrados no estudo de Zhiling Zeng et al<sup>27</sup> incluso na presente revisão de que os valores séricos costumam ser maiores a partir desse período. Além disto, a discrepância de valores observada entre os grupos grave e não grave também se confirmou, demonstrando uma possível capacidade de a IL-10 atuar como um biomarcador para indicar a gravidade da doença, o que foi demonstrado na maioria dos artigos da presente revisão, com exceção de Ying Chi et al<sup>23</sup>. A elevação dessa

interleucina em meio à hipercitocinemia parece demonstrar uma tentativa do organismo do paciente infectado de amenizar o quadro de hiperinflamação e prevenir danos.

A IL-5, citocina do tipo 2 responsável pela ativação de eosinófilos e diretamente relacionada na fisiopatologia de outras doenças do sistema respiratório a exemplo da asma<sup>51</sup>, foi analisada no estudo de Kun Liu et al<sup>40</sup> a variação dos seus valores laboratoriais entre os grupos severo e não severo. Contudo, essa citocina não demonstrou significância estatística na comparação entre os dois grupos, com *standardized mean difference* (SMD) de 0 (95% IC, -0,94 – 0,95, p = 0,99), concluindo então que ela possivelmente não atuaria como um biomarcador para a severidade dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. O estudo de Chaolin Huang et al<sup>41</sup> também não demonstrou resultados similares, com os valores de IL-5 próximos entre pacientes do grupo infectado e saudáveis. Em consonância, o presente estudo observou apenas uma discreta diferença entre os dois grupos (grave e não grave), mas também sem significância estatística.

A IL-1 $\beta$  é uma citocina pró-inflamatória relacionada à resposta do organismo à invasão de patógenos e a lesões do tecido<sup>52</sup>. No estudo de Antonella Fara et al<sup>42</sup>, foi observada uma associação entre os níveis circulantes elevados de IL-1 $\beta$  com múltiplas pneumonias lobares nos pacientes com COVID-19, o que sugere em uma análise indireta a compreensão de que talvez exista uma correlação entre quadros mais graves da infecção pelos vírus SARS-CoV-2 com as concentrações séricas de IL-1 $\beta$ . Além disto, alguns estudos, como o de Antonella Fara et al<sup>42</sup>, Raphaël Cauchois et al<sup>43</sup> e Frank L. van de Veerdonk et al<sup>44</sup> sugerem o uso do imunossupressor Anakinra como um meio de tentar inibir os efeitos danosos que a IL-1 $\beta$  em excesso pode apresentar. Com relação aos níveis séricos da IL-1 $\beta$ , a presente revisão observou elevação estatisticamente significativa dessa interleucina no grupo severo em comparação ao não severo apenas no estudo de Ying Chi et al<sup>23</sup>. Contudo, a partir dos resultados obtidos na presente revisão não ficou evidente que essa interleucina possa atuar como um notável biomarcador para a predição da severidade da doença.

A quimiocina CCL2, que em excesso parece ativar o processo inflamatório sistêmico de forma anormal, foi demonstrada na revisão sistemática de Antonella Fara et al<sup>42</sup> como um dos mediadores elevados em pacientes graves que necessitaram de

internação em UTI em comparação aos graves que não necessitaram. Na revisão sistemática de Bariaa A. Khalil et al<sup>45</sup>, foi observado que os valores da CCL2 se elevam no início da infecção e valores ainda mais elevados nos estágios finais de quadros fatais. Em concordância com isso, em um dos artigos inclusos (Yu Chen et al<sup>25</sup>) no presente estudo foi verificado uma proeminência nos valores séricos dessa quimiocina no grupo severo (837 pg/mL) em comparação ao não severo (230,7 pg/mL) com  $p < 0,001$ , o que pode indicar a possibilidade de predição de doença crítica nos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Tal fato ocorre provavelmente pelo efeito quimiotático que a CCL2 possui, recrutando células com ação inflamatória para o local de inflamação, além de estarem diretamente relacionado à ativação da resposta imune Th1 e da tempestade de citocinas<sup>46</sup>. Com isso, o que se observa é que níveis séricos elevados dessa quimiocina poderiam levar a graus mais severos de apresentação da doença em decorrência da lesão de órgãos, mas essa associação não foi verificada na presente revisão.

Na presente revisão, dos dados analisados a respeito da IFN- $\gamma$ , importante citocina para o perfil de resposta imune Th1<sup>47</sup>, apenas o estudo de Zhe Zhu et al<sup>29</sup> apresentou significância estatística quando comparados os grupos grave (1,93 pg/mL) e não grave (1,24 pg/mL), com  $p = 0,003$ . Entretanto, estudos, como o de Ana Carolina Gatotti et al<sup>47</sup>, realizado no Brasil, indicou essa citocina como um fator de pior prognóstico, com o grupo morte apresentando valores de 323pg/mL (166-570) e o grupo sobrevivência de 208pg/mL (155-392) com  $p = 0,017$ , inclusive sugerindo o seu controle para o melhor tratamento clínico. O IFN- $\gamma$  é um interferon do tipo II produzido pelas células NK e pelas células T, sendo fundamental para uma resposta adequada do organismo contra a invasão de vírus, como o SARS-CoV-2<sup>47</sup>. Ele atua diretamente sobre a replicação viral, reduzindo-a, além de incitar a produção de citocinas pelos linfócitos T<sup>47</sup>. No entanto, quando em níveis elevados de forma prolongada, pode-se desenvolver um grande de inflamação aumentada que pode ser extremamente prejudicial<sup>47</sup>, como o que se sugere que ocorra em pacientes com COVID-19 que apresentem valores altos de IFN- $\gamma$ . Contudo, a partir da análise dos resultados obtidos na presente revisão, esse interferon não demonstrou ser um biomarcador adequado.

Sobre os dados da TNF- $\alpha$ , a revisão de Antonella Fara et al<sup>42</sup> descreve essa citocina como um fator que indica a deterioração do estado de saúde do paciente, e

verifica que está mais elevada em pacientes internados em UTI comparados com aqueles que não estão, aumentando no início da infecção e se mantendo em altos níveis durante o curso da doença. Outros estudos, como o de Guang Chen et al<sup>53</sup> apresentaram resultado semelhante, com a observação de valores mais altos dessa citocina em pacientes severos do que moderados ( $p = 0,02$ ). Em contrapartida, o presente estudo, apresentou dados parcialmente compatíveis com os apresentados. Os resultados obtidos nos estudos de Mathida Mandel et al<sup>30</sup>, Chuan Qin et al<sup>28</sup> e Zhilin Zeng et al<sup>27</sup> são análogos aos referidos anteriormente e os de Ying Chi et al<sup>23</sup>, Yu Chen et al<sup>25</sup> e Zhe Zhu et al<sup>29</sup> diferem com as informações sobre associação entre os níveis de TNF- $\alpha$  e a severidade da doença. A TNF- $\alpha$  se eleva no início da infecção e permanece elevada durante todo o processo, sendo responsável, por exemplo, por mediar a produção de citocinas e fatores de crescimento a partir da ativação de genes específicos<sup>42</sup>. Com isso, o que se tem possivelmente é um aumento do processo inflamatórios nos doentes, que poderá lesar inúmeros órgãos gerando quadros mais extremos como a falência múltipla de órgãos.

Essa revisão apresenta algumas limitações. Apesar de inúmeros artigos sobre a COVID-19 terem sido publicados de forma rápida por conta da urgência de conhecimentos sobre a doença, ainda há uma escassez de artigos que abordem a associação entre os biomarcadores e o prognóstico dos pacientes com COVID-19 investigada nessa revisão. Assim, inúmeras variáveis investigadas nesse estudo, a exemplo do IFN- $\gamma$ , CCL2 e especialmente da IL-5, não foram estudadas de forma mais profunda, em decorrência do número limitado de artigos que as expusessem, o que dificultou a comparação e a generalização dos resultados. Outro fator importante de limitação para a realização dessa revisão foram as diversas formas de agrupamento dos pacientes utilizadas nos estudos, de modo que alguns deles não expuseram quais critérios foram utilizados ou apresentam critérios muito distintos em cada um deles, o que afetou a padronização no momento de comparação entre os estudos. O momento de medição dos níveis séricos dos biomarcadores durante o curso da doença também variou entre as investigações. Ademais, em alguns estudos alguns pontos sobre a metodologia não foram explicitados, o que pode ter subestimado a análise da qualidade metodológica de alguns artigos. As diferenças nas unidades de medida utilizadas nos diversos estudos e nos métodos de detecção dos níveis de biomarcadores dificultou a padronização entre os diferentes resultados e,

consequentemente a comparação. Além disso, a grande maioria dos artigos foi realizado na China, podendo levar a uma certa homogeneidade na população de estudo e conseqüente problemas com a extrapolação dos resultados, o que comprometeu a validade externa do estudo, fato que precisa ser considerado no momento de análise dos resultados.

Por fim, destaca-se que os achados dessa revisão quanto aos biomarcadores e sua associação com o prognóstico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem ser extremamente úteis na triagem de risco de indivíduos com maior propensão ao desenvolvimento de quadro mais graves da COVID-19. A identificação precoce de indivíduos com níveis mais elevados desses biomarcadores é de grande importância para evitar desfechos mais complicados da COVID-19, subsidiando a prática clínica e a tomada de decisão dos profissionais que estão na assistência.

## **7 CONCLUSÃO**

De acordo com o observado na presente revisão sistemática, fatores como idade, sexo e os biomarcadores inflamatórios e imunológicos como a PCR, IL-6 demonstraram maiores evidências com relação a associação ao pior prognóstico de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Outros fatores que sugeriram apresentar essa associação foram a IL-10, TNF- $\alpha$  e IL-8.

## REFERÊNCIAS

1. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online*. 2020 Aug 4 [Acesso em 26 de outubro de 2020]; 22:19. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2> .
2. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, Dhama K, Yattoo MI, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020 Ahead Of Print Jun 1]; 28(2):174-184.
3. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses*. 2018 Feb 24 [Acesso em 31 de outubro de 2020]; 10(2):93. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v10020093> .
4. John Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map. [Internet]. 2021. [Acesso em 27 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
5. Ministério da Saúde. Covid-19 Casos e Óbitos. [Internet]. 2021. [Acesso em 27 de outubro de 2021]. Disponível em: [https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html.html](https://qsprod.saude.gov.br/extensions/covid-19_html.html).
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May [Acesso em 1 de novembro de 2020]; 46(5):846-848. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> .
7. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 Jun 16 [Acesso em 3 de novembro de 2020]; 11:1446. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446> .
8. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, Adami ME, Katsaounou P, Ntaganou M, Kyriakopoulou M, Dimopoulos G, Koutsodimitropoulos I, Velissaris D, Koufargyris P, Karageorgos A, Katrini K, Lekakis V, Lupse M, Kotsaki A, Renieris G, Theodoulou D, Panou V, Koukaki E, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10 [Acesso em 1 de novembro de 2020]; 27(6):992-1000.e3. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009> .
9. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, Zheng M, Yang B, Chen Z. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 May [Acesso em 1 de novembro de 2020]; 21(5):343-360. Disponível em: <https://doi.org/10.1631/jzus.b2000083> .
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28 [Acesso em 1 de novembro de 2020]; 71(15):762-768. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> .

11. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020 Apr [Acesso em 1 de novembro de 2020]; 10(2):102-108. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001> .
12. World Health Organization. Coronavirus. [Internet]. 2020. [Acesso em 11 de novembro de 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)>.
13. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens.* 2020 Mar 4 [Acesso em 9 de novembro de 2020]; 9(3):186. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030186> .
14. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Aug 25 [Acesso em 8 de novembro de 2020]; 324(8):782-793. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839> .
15. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020 Sep [Acesso em 7 de novembro de 2020]; 133:155151. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151> .
16. Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020 Jun 29 [Acesso em 8 de novembro de 2020]; 62:e44. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062044> .
17. Pascarella G, Strumia A, Pilliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020 Aug [Acesso em 8 de novembro de 2020]; 288(2):192-206. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13091> .
18. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. [Internet]. 2020. [Acesso em 8 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>>.
19. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Infez Med.* 2020 Ahead of print Jun 1; 28(2):198-211.
20. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul [Acesso em 8 de novembro de 2020]; 84:106560. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560> .

21. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020 Oct 15 [Acesso em 9 de novembro de 2020]; 288:198114. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114> .
22. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, Xie J, Guan W, Liang W, Ni Z, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei C, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zheng J, Zhang N, Li Y, He J, Li J, Li S, Zhong N; Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul [Acesso em 13 de março de 2021]; 146(1):89-100. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003> .
23. Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, Liu J, Guo X, Huang C, Jiao Y, Zhu F, Zhu B, Cui L. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Infect Dis.* 2020 Aug 4 [Acesso em 13 de março de 2021]; 222(5):746-754. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363> .
24. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jun [Acesso em 15 de março de 2021]; 127:104370. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370> .
25. Chen Y, Wang J, Liu C, Su L, Zhang D, Fan J, Yang Y, Xiao M, Xie J, Xu Y, Li Y, Zhang S. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol Med.* 2020 Oct 29 [Acesso em 18 de outubro de 2021]; 26(1):97. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00230-x> .
26. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, Segura-Tudela A, Cabrera-Marante O, Rodriguez de Frias E, Garcia-Garcia R, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Martinez-Lopez J, Lopez EA, Catalan M, Serrano A, Paz-Artal E. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Oct [Acesso em 18 de março de 2021]; 146(4):799-807.e9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.009>
27. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, Yan W, Chen T, Ning Q, Han M, Wu D. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care.* 2020 Aug 27 [Acesso em 18 de março de 2021]; 24(1):525. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03255-0> .
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28 [Acesso em 19 de março de 2021]; 71(15):762-768. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248> .
29. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, Gao G. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020 Jun [Acesso em 21 de março de 2021]; 95:332-339. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041> .

30. Mandel M, Harari G, Gurevich M, Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine*. 2020 Oct [Acesso em 21 de março de 2021]; 134:155190. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155190> .
31. Sama IE, Voors AA. Men more vulnerable to COVID-19: explained by ACE2 on the X chromosome? *Eur Heart J*. 2020 Jun 1 [Acesso em 1 de outubro de 2021]; 41(32):3096. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa526> .
32. Karlberg J, Chong DS, Lai WY. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol*. 2004 Feb 1 [Acesso em 1 de outubro de 2021]; 159(3):229-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh056> .
33. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, Ariza A, Núñez J, Cordero A. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jul [Acesso em 1 de outubro de 2021]; 21(7):915-918. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.045> .
34. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM, Jabaley CS; Emory COVID-19 Quality & Clinical Research Collaborative. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020 Nov 20 [Acesso em 4 de outubro de 2021]; 15(11):e0242400. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242400> .
35. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, Berger JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14 [Acesso em 4 de outubro de 2021]; 42(23):2270-2279. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103> .
36. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Ma Z, Zhang Y, Li Z, He Q, Liu L, Fu Y, Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy*. 2020 Jul [Acesso em 4 de outubro de 2021]; 75(7):1742-1752. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.14309> .
37. Ma A, Zhang L, Ye X, Chen J, Yu J, Zhuang L, Weng C, Petersen F, Wang Z, Yu X. High Levels of Circulating IL-8 and Soluble IL-2R Are Associated With Prolonged Illness in Patients With Severe COVID-19. *Front Immunol*. 2021 Jan 29 [Acesso em 5 de outubro de 2021]; 12:626235. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626235> .
38. Li L, Li J, Gao M, Fan H, Wang Y, Xu X, Chen C, Liu J, Kim J, Aliyari R, Zhang J, Jin Y, Li X, Ma F, Shi M, Cheng G, Yang H. Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease-2019 Patients. *Front Immunol*. 2021 Jan 8 [Acesso em 5 de outubro de 2021]; 11:602395. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602395> .
39. Islam H, Chamberlain TC, Mui AL, Little JP. Elevated Interleukin-10 Levels in COVID-19: Potentiation of Pro-Inflammatory Responses or Impaired Anti-Inflammatory

Action? *Front Immunol.* 2021 Jun 21 [Acesso em 5 de outubro de 2021; 12:677008. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677008> .

40. Liu K, Yang T, Peng XF, Lv SM, Ye XL, Zhao TS, Li JC, Shao ZJ, Lu QB, Li JY, Liu W. A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with COVID-19. *Rev Med Virol.* 2021 Jul [Acesso em 10 de outubro de 2021]; 31(4):e2195. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.2195> .

41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15 [Acesso em 10 de outubro de 2021]; 395(10223):497-506. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5) .

42. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* 2020 Sep [Acesso em 10 de outubro de 2021]; 10(9):200160. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rsob.200160> .

43. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, Jean R, Fouche L, Bornet C, Pauly V, Mazodier K, Pestre V, Jarrot PA, Dinarello CA, Kaplanski G. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Aug 11;117(32):18951-18953. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2009017117> .

44. van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care.* 2020 Jul 18 [Acesso em 10 de outubro de 2021]; 24(1):445. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03166-0> .

45. Khalil BA, Elemam NM, Maghazachi AA. Chemokines and chemokine receptors during COVID-19 infection. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021 [Acesso em 11 de outubro de 2021]; 19:976-988. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.034> .

46. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun [Acesso em 11 de outubro de 2021]; 53:25-32. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>

47. Gadotti AC, de Castro Deus M, Telles JP, Wind R, Goes M, Garcia Charello Ossoski R, de Padua AM, de Noronha L, Moreno-Amaral A, Baena CP, Tuon FF. IFN- $\gamma$  is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res.* 2020 Nov [Acesso em 11 de outubro de 2021]; 289:198171. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198171>

48. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020 Jun [Acesso em 7 de outubro de 2021]; 50(4):332-334. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007> .

49. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis*. 2021 May [Acesso em 7 de outubro de 2021]; 21(5):e112. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30678-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30678-2) .
50. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2020–. Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments. 2021 Apr 5. [Acesso em 7 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>.
51. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, Ellingson MK, Mao T, Oh JE, Israelow B, Takahashi T, Tokuyama M, Lu P, Venkataraman A, Park A, Mohanty S, Wang H, Wyllie AL, Vogels CBF, Earnest R, Lapidus S, Ott IM, Moore AJ, Muenker MC, Fournier JB, Campbell M, Odio CD, Casanovas-Massana A; Yale IMPACT Team, Herbst R, Shaw AC, Medzhitov R, Schulz WL, Grubaugh ND, Dela Cruz C, Farhadian S, Ko AI, Omer SB, Iwasaki A. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020 Aug [Acesso em 10 de outubro de 2021]; 584(7821):463-469. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y> .
52. Eder C. Mechanisms of interleukin-1beta release. *Immunobiology*. 2009 Jul [Acesso em 10 de outubro de 2021]; 214(7):543-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.11.007> .
53. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1 [Acesso em 10 de outubro de 2021];130(5):2620-2629. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci137244> .
54. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 1 [Acesso em 12 de outubro de 2021]; 180(9):1152-1154. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313> .
55. UpToDate. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. [Internet]. 2021 Mar 17. [Acesso em 18 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>.
56. UpToDate. COVID-19: Management in hospitalized adults. [Internet]. 2021 Feb 25. [Acesso em 18 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>.
57. Floriano I, Silvinato A, Bernardo WM, Reis JC, Soledade G. Accuracy of the Polymerase Chain Reaction (PCR) test in the diagnosis of acute respiratory syndrome due to coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Jul [Acesso em 28 de outubro de 2021]; 66(7):880-888. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.7.880> .

## ANEXOS

## ANEXO A – Checklist STROBE

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado. Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado.
Introdução		
Contexto/justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (setting)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles. Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 <sup>a</sup>	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 <sup>a</sup>	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados). Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo.
Dados descritivos	14 <sup>a</sup>	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total).
Desfecho	15 <sup>a</sup>	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo. Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de vies ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

<sup>a</sup> Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do checklist, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.<sup>14,15</sup> A checklist do STROBE é mais adequadamente utilizada em conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de checklist para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saude Publica. 2010;44(3):559-65.

## APÊNDICES

## Apêndice A – Análise da qualidade metodológica dos artigos (STROBE)

TÓPICO	Xiaolei Li, et al	Lili Li, et al	Muhammad Sohaib Asghar, et al	B. Cheng, et al	Ruchong Chen, et al <sup>22</sup>	Ying Sun, et al	Óscar M. Peiró, et al	Ying Chin, et al <sup>23</sup>	Fang Liu, et al <sup>24</sup>
Nº 1 - Título e Resumo	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0,5
	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 2 – Contexto/justificativa	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1
Nº 3 – Objetivos	1	1	1	0,5	1	0,5	1	1	0,5
Nº 4 – Desenho do estudo	1	0	1	1	1	0	1	1	1
Nº 5 – Contexto (setting)	1	0	0	1	1	0	1	1	1
Nº - 6 Participantes	0,5	1	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1
Nº 7 – Variáveis	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 8 – Fontes de dados/ Mensuração	0,5	1	1	0,5	1	0,5	0,5	0,5	1
Nº 9 – Viés	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 10 – Tamanho do estudo	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Nº 11 – Variáveis quantitativas	0,5	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1
Nº 12 – Métodos estatísticos	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 13 – Participantes	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1
Nº 14 – Dados descritivos	0,5	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5
Nº 15 – Desfecho	1	0,5	1	1	1	1	0,5	0,5	1
Nº 16 – Resultados principais	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	0,5
Nº 17 -Outras análises	0,5	0	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0,5	0,5
Nº 18 – Resultados principais	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nº 19 – Limitações	0,5	0,5	1	0,5	1	0	1	1	1
Nº 20 – Interpretação	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	1	1
Nº 21 – Generalização	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nº 22 – Financiamento	1	1	0	0,5	0	1	1	1	1
<b>PORCENTAGEM FINAL</b>	<b>68,2%</b>	<b>59,1%</b>	<b>68,2%</b>	<b>68,2%</b>	<b>84,1%</b>	<b>61,4%</b>	<b>68,2%</b>	<b>75%</b>	<b>79,5%</b>

## Apêndice B – Análise da qualidade metodológica dos artigos (STROBE)

TÓPICO	Weifeng Shang et al	Aliye Bastug et al	Jianhoun g Fu et al	Feng Pan, et al	Yu Chen, et al <sup>25</sup>	Bergantini L et al	Rocio Laguna-Goya et al <sup>26</sup>	Zhilin g Zeng et al <sup>27</sup>	Yauhen Statsenko et al
Nº 1 - Título e Resumo	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0,5	0	0,5
	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 2 – Contexto/justificativa	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nº 3 – Objetivos	1	0,5	1	1	1	1	1	1	1
Nº 4 – Desenho do estudo	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nº 5 – Contexto (setting)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nº - 6 Participantes	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5
Nº 7 – Variáveis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5
Nº 8 – Fontes de dados/ Mensuração	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 9 – Viés	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 10– Tamanho do estudo	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nº 11 – Variáveis quantitativas	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 12 – Métodos estatísticos	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 13 – Participantes	1	1	0,5	1	0,5	1	1	1	0,5
Nº 14 – Dados descritivos	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	0,5
Nº 15 – Desfecho	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5	1	1	0,5
Nº 16 – Resultados principais	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5
Nº 17 -Outras análises	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5
Nº 18 – Resultados principais	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nº 19 – Limitações	1	0	1	0,5	1	0	1	0,5	1
Nº 20 – Interpretação	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	1	0,5
Nº 21 – Generalização	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Nº 22 – Financiamento	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>PORCENTAGEM FINAL</b>	68,2%	65,9%	68,1%	68,2%	81,8%	65,9%	77,3%	79,5%	68,2%

## Apêndice C – Análise da qualidade metodológica dos artigos (STROBE)

<b>TÓPICO</b>	<b>Chuan Qin, et al<sup>28</sup></b>	<b>Zhe Zhu et al,<sup>29</sup></b>	<b>Mathilda Mandel, et al<sup>30</sup></b>
<b>Nº 1 - Título e Resumo</b>	0,5	0	0
	0,5	0,5	0,5
<b>Nº 2 – Contexto/justificativa</b>	1	1	1
<b>Nº 3 – Objetivos</b>	1	1	1
<b>Nº 4 – Desenho do estudo</b>	1	1	1
<b>Nº 5 – Contexto (setting)</b>	1	1	1
<b>Nº - 6 Participantes</b>	1	0,5	0,5
<b>Nº 7 – Variáveis</b>	0,5	0,5	0,5
<b>Nº 8 – Fontes de dados/ Mensuração</b>	0,5	0,5	0,5
<b>Nº 9 – Viés</b>	0,5	0,5	0,5
<b>Nº 10– Tamanho do estudo</b>	0	0	0
<b>Nº 11 – Variáveis quantitativas</b>	0,5	0,5	0,5
<b>Nº 12 – Métodos estatísticos</b>	0,5	1	0,5
<b>Nº 13 – Participantes</b>	1	1	1
<b>Nº 14 – Dados descritivos</b>	1	1	1
<b>Nº 15 – Desfecho</b>	0,5	1	1
<b>Nº 16 – Resultados principais</b>	0,5	1	0,5
<b>Nº 17 -Outras análises</b>	0,5	0,5	0,5
<b>Nº 18 – Resultados principais</b>	1	1	1
<b>Nº 19 – Limitações</b>	1	1	1
<b>Nº 20 – Interpretação</b>	1	1	1
<b>Nº 21 – Generalização</b>	1	1	1
<b>Nº 22 – Financiamento</b>	1	1	1
<b>PORCENTAGEM FINAL</b>	77,3%%	79,5%	75%