ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO BIOMEDICINA

ANNE BRITO ALVES

PERFIL DE PRODUÇÃO DE CITOCINAS EM PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SALVADOR – BA
2021

ANNE BRITO ALVES

PERFIL DE PRODUÇÃO DE CITOCINAS EM PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

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

Orientador: Prof. Dra. Luana Leandro Gois.

SALVADOR – BA

2021

ANNE BRITO ALVES

PERFIL DE PRODUÇÃO DE CITOCINAS EM PACIENTES COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

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

Salvador – BA, 25 de novembro de 2021.

Profa. Dra. Luana Leandro Gois
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Profa. Sara Nunes Araujo
Universidade Federal da Bahia – UFBA

Prof. Gabriel Andrade Nonato Queiroz
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre ao meu lado, me fortalecer diariamente para vencer todos os obstáculos e dificuldades enfrentadas durante o curso.

Aos meus pais Pompéia e Sebastião pelo incentivo, pelo amor e pelo apoio incondicional ao longo de toda minha vida e na minha trajetória acadêmica.

A minha querida e amada avó Iracy, minhas tias Analiese e Zélia e ao meu tio Nilson (in memoriam) por todo amor que me dedicaram durante sua passagem na terra. As minhas tias e tios Maísa, Ieda, Joilson e Joi por me apoiarem e incentivarem a sempre buscar conhecimento.

A minha madrinha Fabrina, minha segunda mãe, por toda dedicação, carinho, cuidado e sempre estar apoiando as minhas decisões.

Ao meu namorado Philipe, por aceitar minhas ausências, por me apoiar, ajudar e sempre estar ao meu lado quando precisei.

A senhora Ely Hart por todo apoio e por ter acreditado em mim.

A todos meus professores, especialmente a professora Luana Gois, minha orientadora, pelos ensinamentos, disponibilidade dispensada, apoio e sugestões preciosas para a concretização deste artigo.

A todos meus amigos e todos que contribuíram direta e indiretamente para a concretização desse sonho.

“Nem tudo está perdido como parece… sabe, coisas extraordinárias só acontecem a pessoas extraordinárias, vai ver é um sinal que você tem um destino extraordinário, algum destino maior do que você pode ter imaginado.”

(As crônicas de Nárnia)

RESUMO

INTRODUÇÃO: Desde 2019, quando começaram a surgir os primeiros casos da doença respiratória causada pelo novo vírus da família *Coronaviridae*, foi evidenciado que o vírus SARS-CoV-2 causava sintomas graves em pacientes com comorbidades e idosos principalmente pela indução de uma resposta inflamatória exacerbada. Diversas moléculas inflamatórias estavam presentes em pacientes graves, mas principalmente houve um aumento nos níveis de citocinas, desencadeando a chamada tempestade de citocinas. **OBJETIVO**: O presente estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre as principais citocinas envolvidas nas formas graves da COVID-19. **METODOLOGIA**: Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com os Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) e a busca dos artigos foi realizada nas bases de dados NCBI/PubMed, SciELO e BVS. Após a triagem e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 44 estudos foram incluídos nesta revisão. **RESULTADOS**: Os artigos mostraram que há uma alta produção de citocinas em pacientes com a COVID-19, mas principalmente em pacientes graves. Houve elevada produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, TNF-α, IL-8 e anti-inflamatória como a IL-10 nos pacientes com COVID-19 grave em comparação aos pacientes assintomáticos ou com COVID-19 leve. Contudo, apesar de muitos estudos evidenciarem a alta produção de citocinas estar associada aos casos graves de COVID-19, outros estudos demonstraram resultados divergentes. **DISCUSSÃO**: Citocinas são moléculas importantes na defesa do organismo contra infecções, porém em excesso causam efeitos contrários. Nos casos da COVID-19, a alta na produção de citocinas pode estar ligada no aumento de fatores de coagulação, induzindo a formação de trombos além de acentuada linfopenia, morte celular, lesões pulmonares, bem como ao choque séptico e a morte. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Os artigos incluídos nesta revisão apresentaram uma alta produção de citocinas, em especial citocinas pró-inflamatórias, em pacientes com sintomas graves na COVID-19 indicando que há uma correlação com a patogênese da doença. Tais informações podem contribuir no auxílio de intervenções terapêuticas bem como no desenvolvimento de testes de diagnósticos e caracterização da patogênese.

Palavras-chave: COVID-19, Citocinas, Resposta imune

SUMÁRIO

1. Artigo: Perfil de produção de citocinas em pacientes com COVID-19: Uma revisão sistemática 08
2. Propost. 50

1. Artigo Científico

PERFIL DE PRODUÇÃO DE CITOCINAS EM PACIENTES COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Anne Brito Alves[1], Luana Leandro Gois[1].

[1] Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil

***Autor correspondente**: Luana Leandro Gois, biomédica, mestre e doutora em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Rua Silveira Martins, Cabula, Salvador, Bahia, Brasil. Telefone para contato: 71 98892-9007. Email para contato: luanagois@bahiana.edu.br

Resumo

Desde o surgimento dos primeiros casos da COVID-19, causado pelo SARS-CoV-2 observou-se sintomas mais graves em pacientes com comorbidades e idosos principalmente pela indução de uma resposta inflamatória exacerbada. Diversas moléculas inflamatórias estão elevadas em pacientes graves, principalmente citocinas, caracterizando a chamada tempestade de citocinas. O presente estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre as principais citocinas envolvidas nas formas graves da COVID-19. Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com os Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) e a busca dos artigos foi realizada nas bases de dados NCBI/PubMed, SciELO e BVS. Após a triagem e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 44 estudos foram selecionados. Os artigos mostraram que há alta produção de citocinas em pacientes com COVID-19, mas principalmente em pacientes graves. Houve elevada produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, TNF-α, IL-8 e anti-inflamatória como a IL-10 nos pacientes com COVID-19 grave em comparação aos pacientes assintomáticos ou com COVID-19 leve. Contudo, outros estudos demonstraram resultados divergentes. Nos casos da COVID-19 grave a alta na produção de citocinas pode estar ligada no aumento de fatores de coagulação, induzindo formação de trombos, acentuada linfopenia, lesões pulmonares, choque séptico e a morte. Os artigos encontrados indicam que há uma correlação entre a alta produção de citocinas, em especial citocinas pró-inflamatórias, com a patogênese da doença. Tais informações contribuirão no auxílio de intervenções terapêuticas bem como no desenvolvimento de testes de diagnósticos e caracterização da patogênese.

Palavras-chave: COVID-19, Citocinas, Imunidade, Tempestade de citocinas

Introdução

O novo vírus responsável por causar a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), denominado de SARS-CoV-2, surgiu na cidade de Wuhan, província de Hubei, China[(1)]. Esta nova doença foi nomeada de *corona virus disease 2019* (COVID-19) e sua origem foi rastreada a partir de

relatos de casos de pneumonia que estavam conectados ao mercado de frutos-do-mar na cidade de Wuhan[1,2]. O principal mecanismo de transmissão é através da disseminação de aerossóis por pessoas contaminadas com o vírus[2].

As manifestações clínicas mais frequentes da COVID-19 são similares a de uma gripe comum como febre, tosse e fadiga[2,3]. Contudo, alguns pacientes, principalmente portadores de alguma doença crônica, como doença cardiovascular, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 ou idosos, evoluem com quadros graves podendo apresentar dispneia, baixa saturação de oxigênio no sangue, insuficiência respiratória, choque séptico e falência de múltiplos órgãos[3,4]. Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, as células imunes inatas e adaptativas se expandem na corrente sanguínea durante a resposta primária[5]. Quando a infecção aguda cessa uma porcentagem dessas células inflamatórias morrem e os linfócitos específicos dão origem as células de memória[6]. Nos casos graves da doença, ocorre um aumento nos níveis de proteína C reativa (PCR), dímero D, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e creatinina sérica [3,7].

Estudos anteriores, demonstraram que o agravamento dos sintomas da COVID-19 está relacionado, além dos fatores de risco como idade e comorbidades, com uma resposta inflamatória exacerbada que aumenta expressivamente os níveis de citocinas no organismo[7, 8]. Assim, a resposta de citocinas está relacionada a patogêneses da COVID-19 e podem contribuir para os casos mais graves[7, 8]. Desta forma, neste presente artigo, temos como objetivo revisar sistematicamente a literatura sobre as principais citocinas envolvidas nas formas graves da COVID-19.

Metodologia

Estratégia de pesquisa

O presente estudo foi elaborado seguindo os Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA)[9]. Foi realizada pesquisa sistemática de artigos completos em bases de dados eletrônicos como PubMed Central através da plataforma National Center for Biotechnology Information/Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (NCBI/MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas ocorreram entre os meses de agosto e setembro de 2021. Os descritivos e palavras-chaves utilizados foram selecionados pela plataforma Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e formaram o seguinte algoritmo de busca: ((“COVID-19” OR “SARS-CoV-2”) AND (“Immunity” OR "Immune response") AND (“Cytokines storm" OR “Cytokines”)).

Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de seleção, foram incluídos (I) estudos originais, (II) artigos de ensaio clínicos randomizados, ensaios controlados não randomizados, estudos prognósticos, observacionais transversais e coorte publicados em periódicos e revistas e (III) estudos que avaliaram a produção de citocinas em diferentes formas clínicas da COVID-19. Como critérios de exclusão foram excluídos (I) relato de caso, carta, monografias, revisões sistemáticas ou metanálises (II) estudos que avaliaram produção de citocinas especificas e isoladas, (III) estudos na população infantil, animal e pacientes convalescentes e (IV) estudos que avaliaram tratamento para COVID-19.

Triagem e extração de dados

Os artigos encontrados nas plataformas de buscas foram exportados através do formato .ris para o site do SciELO e BVS, .txt no site do NCBI e importados para o programa Mendeley Desktop v1.19.8 para exclusão das duplicadas. Os artigos foram filtrados e selecionados primeiro a partir da leitura do título. Em seguida, foi realizada mais uma filtragem mais aprofundada através da leitura completa dos artigos selecionados. Dados sobre autores, ano de publicação, país de

origem, população do estudo, amostra biológica, metodologia utilizada e quais citocinas foram avaliadas foram extraídos de cada artigo selecionado.

Avaliação da qualidade dos artigos selecionados

Os artigos incluídos no estudo foram submetidos a avaliação através do checklist do Joanna Briggs Institute for Analytical Cross-Sectional Studies a fim de avaliar o risco de viés. Estudos que apresentaram 70% ou mais das respostas “sim” foram consideradas como baixo risco de viés, 69% a 50% médio risco de viés e abaixo de 49% alto risco de viés.

Resultados

A busca na literatura identificou um total de 24.732 artigos, sendo 17.787 disponíveis na plataforma NCBI, 6.921 no BVS e 24 no SciELO. Destes, 2.172 foram excluídos por duplicidade, 22.436 foram excluídos após seleção por título e 80 excluídos após a leitura completa do texto e aplicação dos critérios de inclusão. Por fim, 44 artigos foram selecionados para a revisão sistemática (Figura1).

As principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática estão de forma resumida na Tabela 1. De modo geral, 43,1% (n=19) dos artigos possuem como país de origem a China e 15,9% (n=7) os Estados Unidos. A maioria dos estudos, 54,5% (n= 24), utilizou o soro dos pacientes para a dosagem de citocinas em comparação a 38,6% (n= 17) dos estudos que usaram o plasma (Tabela 1). A maioria dos estudos, 68,1% (n=30), utilizou como metodologia a citometria de fluxo para a dosagem das citocinas (Tabela 1). Dentre as citocinas quantificadas nos estudos, a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) apresentaram-se como as citocinas mais quantificadas com 88,6% (n=39) de frequência de avaliação, em seguida a maior parte dos trabalhos investigou a IL-10 com 84% (n=37), o interferon-gama (IFN- γ) com 70,4% (n=31) e a IL-8 com 62,2% (n=28) (Tabela 1).

Os principais resultados extraídos de cada artigo estão detalhados na Tabela 2. O nível de IL-6, avaliado em 39 estudos, foi significativamente elevado em casos graves e em pacientes que faleceram em comparação com os casos não graves na COVID-19 e aos grupos controles em 33 estudos[10-12, 14, 15, 18-21, 23, 26-32, 34, 35, 41-53], em cinco estudos foi correlacionado apenas a pacientes com COVID-19[16, 17, 25, 33, 37] e em um estudo com caso leve da doença[39] (Tabela 2). Além da citocina IL-6, a IL-10 demonstrou relação com a gravidade da doença, com sua concentração elevada nos pacientes graves e falecidos em comparação aos pacientes com COVID-19 assintomático, leve, pacientes que se recuperaram e indivíduos não infectados em 26 dos 44 estudos avaliados[11, 12, 18-21, 23, 24, 28-31, 37-40, 42, 44-51, 53]. Em cinco estudos os níveis de IL-10 foram correlacionados apenas a pacientes com COVID-19[10, 16, 17, 33, 52], em um estudo foi elevado em pacientes assintomáticos e leves com comparação ao grupo controle[39] e em um permaneceu inalterado[43] (Tabela 2).

Concentrações elevadas de TNF-α foram correlacionados com a gravidade e mortalidade da COVID-19 em 13 artigos em comparação a grupos controles, COVID-19 leve, moderada e pacientes que permaneceram vivos[14, 15, 18-20, 29, 31,33, 44, 48-51] (Tabela 2), mas outros 13 estudos encontraram resultados diferentes. Em um estudo, sua concentração estava elevada em casos leves em comparação com casos graves[39], quatro estudos encontraram níveis de TNF-α reduzidos ou inalterados nos casos graves e críticos[27, 32, 33, 36, 43] e em sete estudos sua concentração elevada em pacientes com COVID-19 mas não foi associada com a gravidade[10, 16, 17, 25, 35, 46, 52] (Tabela 2).

A concentração de IL-8 apresentou relação com a gravidade dos sintomas e com a mortalidade causada pelo SARS-Cov-2 em 13 artigos quando comparado a grupos com sintomas leves, moderados, pacientes que permaneceram vivos e ao grupo controle[12, 14, 19, 20, 26, 32, 34, 47-51], contudo o nível desta citocina foi detectado também em pacientes com sintomas leves e moderados[13,39], diminuído em casos grave e inalterado em outros trabalhos[43,44] e elevado em

pacientes com COVID-19 mas sem associações entre os grupos de gravidade[21, 24, 27, 28, 33, 41] (Tabela 2).

Outras citocinas avaliadas nos estudos apresentaram resultados semelhantes encontrados com o TNF-α e IL-8, contudo com uma frequência menor. Destaca-se o Interferon-gama (IFN-γ), que apresentou concentrações elevadas em cinco artigos [12, 13, 45, 47, 52] (Tabela 2) em pacientes com COVID-19 grave e falecidos. Porém em três estudos, os níveis de IFN-γ estavam elevados nos pacientes com COVID-19, mas sem diferenças significativas com casos graves e leves[10,16, 22], em três artigos os níveis foram elevados em casos leves e assintomáticos em comparação a grupos sintomáticos e controles saudáveis[13,18, 39], em um estudo sua concentração estava relacionado a redução em pacientes com COVID-19 em comparação com grupo controle[27] e em dois estudos não apresentou resultado significativo entre os grupos leve, grave e crítico da COVID-19[46] (tabela 2).

Da mesma forma, oito estudos observaram que o interferon-gama induzido por proteína 10 (IP-10) estava com concentração elevada em pacientes graves e falecidos[12, 23, 24, 29, 32, 38-40] comparados aos controles saudáveis, pacientes com COVID-19 leve, recuperados e indivíduos não infectados por SARS-CoV-2 (Tabela 2). Todavia, num mesmo estudo[39] a IP-10 apresentou-se elevada em pacientes assintomáticos e leves em comparação com grupo controle e elevada em pacientes moderados comparado aos casos leves (Tabela 2). Além disso, um artigo relacionou sua concentração com a gravidade[41] e em um estudo sua concentração estava reduzida em pacientes com COVID-19 em comparação ao grupo controle[27] (Tabela 2).

A Interleucina- 2 (IL-2) e Receptor de Interleucina-2 (IL-2R) apresentaram resultados elevados em pacientes graves e falecidos de 10 estudos[19, 31, 34, 45, 47-50] (Tabela 2) em comparação com grupos controles, COVID-19 leve e assintomáticos. Contudo, em dois artigos o nível de IL-2[27, 35] estava elevado em pacientes com COVID-19 em comparação com grupo saudável, mas sem

associação com a gravidade, outros dois artigos demonstraram que a concentração de IL-2 estava elevada em pacientes assintomáticos e leves[10, 18] (Tabela 2). Em dois artigos houve redução da concentração de IL-2 e IL-2R em casos graves[32, 36] em comparação a pacientes não infectados e a controles saudáveis, por fim um artigo apresentou resultado insignificante de IL-2 entre os grupos COVID-19 leve, grave e crítico[47] (Tabela 2).

Outras citocinas foram dosadas nos estudos, mas não apresentaram resultados significativos quando correlacionados com a gravidade da doença COVID-19.

Discussão

Desde o início da COVID-19, a gravidade dos seus sintomas tem sido relacionada a intensificação dos processos inflamatórios no organismo. Em menos de um ano, diversas pesquisas e estudos foram realizados a fim de caracterizar os principais mecanismos que desencadeiam a inflamação na COVID-19 e os principais componentes relacionados a ela. Esta revisão realizou uma busca na literatura com objetivo de definir um perfil de citocinas nos casos mais graves da doença.

As citocinas fazem parte do grupo de moléculas que são secretadas pelas células do sistema imune e desempenham diversas funções pelo organismo no combate a infecções como a ativação, diferenciação e maturação de células imunes. As citocinas são separadas em dois grupos (1) pró-inflamatórias e (2) anti-inflamatórias[54]. As principais citocinas pró-inflamatórias são IL-1β, IL-6 e TNF-α e as anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, TGF-beta[55].

Observou-se nos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática que pacientes com COVID-19 grave e criticamente grave desenvolvem uma alta liberação e produção de citocinas denominada de “tempestade de citocinas”. Entre os resultados encontrados, a citocina IL-6 destacou-se mais do que as demais avaliadas nos estudos, uma vez que sua dosagem foi

extremamente correlacionada a gravidade da doença. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória, com efeitos pleiotrópicos, secretada por células endoteliais, fibroblastos e macrófagos e desempenha funções importantes no combate a infecções, como na indução da resposta em fase aguda a partir da ativação dos hepatócitos que sintetizam proteínas desta fase, no crescimento e diferenciação de células T e B além de atuar na indução da febre e da produção de moléculas inflamatórias como a proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio[54, 56, 57]. A PCR foi igualmente observada em concentração elevada nos pacientes graves com COVID-19[7,58]. Interessantemente, nos casos graves, a IL-6 correlacionou-se com a disfunção da coagulação nos casos de trombose venosa e embolismo por meio do aumento na produção dos fatores de coagulação e trombopoiese, além de correlacionarem com o choque séptico[57, 58, 59]. Ao comparar com estudos de outros vírus da família Coronaviridae, a quantificação de IL-6 também se destacou nos casos mais graves tanto do SARS-CoV como o MERS-CoV[60, 61]. Podemos considerar hipótese de que a citocina IL-6 desempenha papel importante na intensificação da gravidade dos sintomas nos vírus da família Coronavirus, sendo uma molécula de destaque para intervenções terapêuticas através da inibição da sua via de sinalização[62].

Esta revisão sistemática destacou que há predomínio na produção de citocinas consideradas pró-inflamatórias, nos casos graves da COVID-19, do que anti-inflamatórias como por exemplo TNF-α, IL-8 e IFN-γ. Contudo, os artigos apresentaram resultados contraditórios do papel destas citocinas em relação a gravidade ou proteção. O TFN-α, IL-8 e IFN-γ possuem como principais alvos as células endoteliais potencializado os efeitos de inflamação e coagulação, atuam na ativação de neutrófilos além de mediarem na ativação de macrófagos[54, 56, 63]. Tais fatos são importantes uma vez que em pacientes com COVID-19 valores de neutrófilos estão aumentados, bem como o aumento de fatores relacionados a inflamação e coagulação além da super ativação de macrófagos que desencadeia na liberação de óxido nítrico provocando morte celular, infiltrado inflamatório em vários órgãos ocasionando lesões pulmonares e falência múltipla dos órgãos[64, 65, 66].

Outro aspecto importante a ser destacado foi a alta na produção da IL-10, uma citocina anti-inflamatória, secretada por células do sistema imune como monócitos, células dendríticas e linfócitos Th2, que desempenha papel na supressão do sistema imunológico através da inibição na síntese de outras citocinas, inibe resposta das células T e as funções dos macrófagos[56, 67]. Tal aspecto é associado a gravidade da COVID-19 uma vez que os pacientes críticos apresentam um déficit no combate ao vírus[7, 8]. Quando comparamos a produção da IL-10 com outras doenças pulmonares, causadas pelo vírus da influenza por exemplo, percebemos que a citocina IL-10 foi capaz de inibir a expressão das células produtoras de IL-17, o que gera o controle do dano ao tecido pulmonar a esta citocina[68, 69]. Contudo, com relação ao SARS-CoV a produção de IL-10 foi maior nos casos convalescentes do que em pacientes graves mostrando que há uma diferença no perfil dessa citocina em dois vírus semelhantes da família Coronaviridae[60].

Estes resultados em conjunto demonstram que pacientes com COVID-19 grave apresentam alta produção tanto de citocinas pró-inflamatórias como das anti-inflamatória. É esperado que para o equilíbrio das respostas imunes, as citocinas pró-inflamatórias ativem mecanismos efetores associados a erradicação de patógenos e que citocinas anti-inflamatórias auxiliem no controle ao dano tecidual causado pela hiper inflamação. No contexto da COVID-19 é importante que novos estudos consigam desvendar o papel de cada uma destas citocinas no agravamento da doença bem como na proteção.

Um estudo recente[70], relacionou a alta produção de IL-2R em pacientes com COVID-19 com o agravamento na doença principalmente na acentuada linfopenia apresentada pelos pacientes graves[7, 8]. Tal fato pode ser explicado quando avaliamos a via IL-2/IL-2R já que o receptor de IL-2 (IL-2R) inibe a sinalização da IL-2 que é importante para a diferenciação e ativação de células T[71]. Além da ação de IL-2, a IL-6, IL-10 e TNF-α também apresentaram correlação com a linfopenia promovendo apoptose das células T[72, 73].

Há lacunas que precisam ser preenchidas quando se avalia o perfil de citocinas na COVID-19. Apesar de muitos estudos terem correlacionado a gravidade da doença com a grande liberação de citocinas, muitos estudos também apresentaram resultados divergentes. Observou-se que em alguns artigos incluídos na revisão apresentou produção elevada de citocinas em outros quadros clínicos da doença como em sintomas leves e até em pacientes assintomáticos. Levantamos hipótese de que tal resultado pode ser devido a metodologias diferentes utilizadas nas dosagens, perfis distintos entre populações de diferentes países, idade ou presença de comorbidades. Embora muitos estudos tenham mostrado a forte influência da tempestade de citocinas na COVID-19 são necessários mais estudos para que possam explicar a cinética dessas citocinas e sua colaboração nos diversos quadros da doença. Outro aspecto importante a ser estudado é a cinética destas citocinas em pacientes convalescentes uma vez que este grupo apresenta características peculiares, diferentes e importantes que podem gerar um desfecho mais completo do quadro imunológico de pacientes com a COVID-19.

Esta revisão sistemática possui limitações uma vez que não houve uma padronização nas metodologias utilizadas pelos estudos incluídos bem como o uso de diferentes kits de dosagem entre as metodologias semelhantes. Devido à alta quantidade de artigos encontrados nas plataformas há o risco de alguns estudos não terem sido incluídos na versão final desta revisão sistemática.

Conclusão

A análise dos artigos selecionados para esta revisão sistemática mostrou que em pacientes com COVID-19 há uma grande liberação de citocinas, predominantes citocinas pró-inflamatórias. Destaca-se a alta produção de IL-6 e IL-10 em pacientes com a doença, em especial pacientes que desenvolveram sintomas mais severos e pacientes que faleceram. Além destas citocinas citadas, a maioria dos artigos apresentaram outras citocinas elevadas em pacientes com a

COVID-19, mas foram observados resultados divergentes em TNF-α, IL-8, IL-2/IL-2R e IFN-γ. Esses achados sugerem que a progressão da doença está ligada a diversos fatores, mas principalmente a alta produção de citocinas pró-inflamatórias, que desempenham papeis importantes. Quando compreendemos quais citocinas e como estas estão envolvidas no agravamento da doença, podemos compreender melhor a patogêneses e assim utilizar destas informações para auxiliar em intervenções terapêuticas a fim de minimizar internamentos e mortes pela doença.

Agradecimentos

Agradecemos a Drª. Luciane A. Santos por toda ajuda, sugestões e apoio.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências:

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature [Internet]. 2020 Mar;579(7798):265–9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/

2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol [Internet]. 2020 Dec;41(12):1100–15. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33132005/

3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet (London, England) [Internet]. 2020 Feb;395(10223):507–13.

Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/

4. Wang Y, Perlman S. COVID-19: Inflammatory Profile. Ann rev med [Internet]. 2021; Disponível em: https://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-042220-012417

5. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science [Internet]. 2020 Sep;369(6508):eabc8511. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402624/

6. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. Cell [Internet]. 2021 Jan;184(1):169-183.e17. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296701/

7. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest [Internet]. 2020 May;130(5):2620–9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217835/

8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England) [Internet]. 2020 Feb;395(10223):497–506. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/

9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med [Internet]. 2009 Aug;151(4):264–9, W64. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622511/

10. Tjan LH, Furukawa K, Nagano T, Kiriu T, Nishimura M, Arii J, et al. Early Differences in Cytokine Production by Severity of Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis [Internet]. 2021 Apr;223(7):1145–9. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928883/

11. Chen X, Huang J, Huang Y, Chen J, Huang Y, Jiang X, et al. Characteristics of immune cells and cytokines in patients with coronavirus disease 2019 in Guangzhou, China. Hum Immunol [Internet]. 2020 Dec;81(12):702–8. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7495147/

12. Kwon J-S, Kim JY, Kim M-C, Park SY, Kim B-N, Bae S, et al. Factors of Severity in Patients with COVID-19: Cytokine/Chemokine Concentrations, Viral Load, and Antibody Responses. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2020 Dec;103(6):2412–8. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7695090/

13. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. Cytokine [Internet]. 2021 Jan;137:155323. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7524708/

14. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med [Internet]. 2020;26(10):1636–43. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839624/

15. Janssen NAF, Grondman I, de Nooijer AH, Boahen CK, Koeken VACM, Matzaraki V, et al. Dysregulated innate and adaptive immune responses discriminate disease severity

in COVID-19. J Infect Dis [Internet]. 2021 Apr; 223(8):1322-1333. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524124/

16. Song J-W, Zhang C, Fan X, Meng F-P, Xu Z, Xia P, et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. Nat Commun [Internet]. 2020;11: 3410. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343781/

17. Nossent EJ, Schuurman AR, Reijnders TDY, Saris A, Jongerius I, Blok SG, et al. Pulmonary Procoagulant and Innate Immune Responses in Critically Ill COVID-19 Patients. Front Immunol [Internet]. 2021;12:664209. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664209

18. Le Bert N, Clapham HE, Tan AT, Chia WN, Tham CYL, Lim JM, et al. Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. J Exp Med [Internet]. 2021 May;218(5):e20202617. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33646265/

19. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 2020 Jul; 71(15):762-768. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/

20. Henry BM, Benoit SW, Vikse J, Berger BA, Pulvino C, Hoehn J, et al. The anti-inflammatory cytokine response characterized by elevated interleukin-10 is a stronger predictor of severe disease and poor outcomes than the pro-inflammatory cytokine response in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med [Internet].

2021;59(3):599–607. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554561/

21. Rutkowska E, Kwiecień I, Żabicka M, et al. Cytokines and Leukocytes Subpopulations Profile in SARS-CoV-2 Patients Depending on the CT Score Severity. Viruses [Internet]. 2021 May;13(5):880. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8151453/

22. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Santiago JL, et al. Hypercytokinemia in COVID-19: Tear cytokine profile in hospitalized COVID-19 patients. Exp Eye Res [Internet]. 2020 Sep;200:108253. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493729/

23. Chen Q, Yu B, Yang Y, Huang J, Liang Y, Zhou J, et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/ critically ill COVID-19 patients. International Immunopharmacology [Internet]. 2021 Aug;97:107685. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951560/

24. Hue S, Beldi-Ferchiou A, Bendib I, Surenaud M, Fourati S, Frapard T, et al. Uncontrolled Innate and Impaired Adaptive Immune Responses in Patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 2020 Dec;202(11):1509–19. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7706149/

25. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, Perera RAPM, Scott M, Hagan T, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. Science [Internet]. 2020 Aug;369(6508):1210–20. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788292/

26. Ravichandran S, Lee Y, Grubbs G, Coyle EM, Klenow L, Akasaka O, et al. Longitudinal antibody repertoire in “mild” versus “severe” COVID-19 patients reveals immune markers associated with disease severity and resolution. Science Advances [Internet]. 2021 Mar;7(10):eabf2467. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7935365/

27. Mudd PA, Crawford JC, Turner JS, Souquette A, Reynolds D, Bender D, et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. Science Advances [Internet]. 2020 Dec;6(50):eabe3024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725462/

28. Varchetta S, Mele D, Oliviero B, Mantovani S, Ludovisi S, Cerino A, et al. Unique immunological profile in patients with COVID-19. Cellular & Molecular Immunology [Internet]. 2021 Mar;18(3):604–12. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060840/

29. Bülow Anderberg S, Luther T, Berglund M, Larsson R, Rubertsson S, Lipcsey M, et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients. Cytokine [Internet]. 2021 Feb;138:155389. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348065/

30. Liu Y, Tan W, Chen H, Zhu Y, Wan L, Jiang K, et al. Dynamic changes in lymphocyte subsets and parallel cytokine levels in patients with severe and critical COVID-19. BMC Infectious Diseases [Internet]. 2021 Jan;21:79. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7812569/

31. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. Critical Care [Internet]. 2020 Aug;24(1): 525. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854750/

32. Horspool AM, Kieffer T, Russ BP, DeJong MA, Wolf MA, Karakiozis JM, et al. Interplay of Antibody and Cytokine Production Reveals CXCL13 as a Potential Novel Biomarker of Lethal SARS-CoV-2 Infection. mSphere [Internet]. 2021 Jan;6(1):e01324-20. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472985/

33. Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, Pinchuk IV, Campbell RA, Beswick EJ. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. Journal of Leukocyte Biology [Internet]. 2020 Sep;109(1):55-56. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930456/

34. Li X, Liu Y, Li J, Sun L, Yang J, Xu F, et al. Immune characteristics distinguish patients with severe disease associated with SARS-CoV-2. Immunologic Research [Internet]. 2020 Sep;1–7. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989677/

35. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. Emerging Microbes & Infections [Internet]. 2020 Jan;9(1):1123–30. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475230/

36. Wang M, Fan Y, Chai Y, Cheng W, Wang K, Cao J, et al. Association of Clinical and Immunological Characteristics With Disease Severity and Outcomes in 211 Patients With COVID-19 in Wuhan, China. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology

[Internet]. 2021 May;11:667487. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8195246/

37. Wu Y, Huang X, Sun J, Xie T, Lei Y, Muhammad J, et al. Clinical Characteristics and Immune Injury Mechanisms in 71 Patients with COVID-19. mSphere [Internet]. 2020 Jul;5(4):e00362-20. Disponível em:

38. Guo J, Wang S, Xia H, Shi D, Chen Y, Zheng S, et al. Cytokine Signature Associated With Disease Severity in COVID-19. Frontiers in Immunology [Internet]. 2021 Aug;12:681516. Disponível em: 10.1128 / mSphere.00362-20

39. Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2020 Sep;222(5):746–54. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563194/

40. Ozsurekci Y, Aykac K, Er AG, Halacli B, Arasli M, Oygar PD, et al. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19. Journal of Medical Virology [Internet]. 2020 Dec; 93(5): 2828-2837. Disponível em: 10.1002/jmv.26683

41. van Riel D, Embregts CWE, Sips GJ, van den Akker JPC, Endeman H, van Nood E, et al. Temporal Kinetics of RNAemia and Associated Systemic Cytokines in Hospitalized COVID-19 Patients. mSphere [Internet]. 2021 Jun;6(3):e00311-21. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8265646/

42. He B, Wang J, Wang Y, Zhao J, Huang J, Tian Y, et al. The Metabolic Changes and Immune Profiles in Patients With COVID-19. Frontiers in Immunology. 2020 Aug;11:2075. Disponível em: doi.org/10.3389/fimmu.2020.02075

43. Merza MY, Hwaiz RA, Hamad BK, Mohammad KA, Hama HA, Karim AY. Analysis of cytokines in SARS-CoV-2 or COVID-19 patients in Erbil city, Kurdistan Region of Iraq. PLoS ONE [Internet]. 2021 Apr;16(4):e0250330. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914789/

44. Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, De Smet F, Humblet-Baron S, Martinod K, et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. Nature Communications [Internet]. 2021 Jul;12(1). Disponível em: doi.org/10.1038/s41467-021-24360-w

45. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine [Internet]. 2020 May;55:102763. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165294/

46. Tang Y, Sun J, Pan H, Yao F, Yuan Y, Zeng M, et al. Aberrant cytokine expression in COVID-19 patients: Associations between cytokines and disease severity. Cytokine [Internet]. 2021 Jul;143:155523. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8011640/

47. Liu Y, Chen D, Hou J, Li H, Cao D, Guo M, et al. An inter-correlated cytokine network identified at the center of cytokine storm predicted COVID-19 prognosis. Cytokine

[Internet]. 2021 Feb;138:155365. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246770/

48. Alosaimi B, Mubarak A, Hamed ME, Almutairi AZ, Alrashed AA, AlJuryyan A, et al. Complement Anaphylatoxins and Inflammatory Cytokines as Prognostic Markers for COVID-19 Severity and In-Hospital Mortality. Frontiers in Immunology [Internet]. 2021 Jul;12:668725. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281279/

49. Liu QQ, Cheng A, Wang Y, Li H, Hu L, Zhao X, et al. Cytokines and their relationship with the severity and prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study [Internet]. BMJ Open. 2020 Nov;10(11):e041471. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7705426/

50. Liu X, Xue S, Xu J, Ge H, Mao Q, Xu X, et al. Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China. Acta Pharmacologica Sinica [Internet]. 2021 Mar:1–12. Disponível em: doi.org/10.1038/s41401-021-00627-2

51. Dorgham K, Quentric P, Gökkaya M, Marot S, Parizot C, Sauce D, et al. Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. The Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2021 Jun;147(6):2098–107. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894209/

52. Guo Y, Li T, Xia X, Su B, Li H, Feng Y, et al. Different Profiles of Antibodies and Cytokines Were Found Between Severe and Moderate COVID-19 Patients. Frontiers in

Immunology [Internet]. 2021 Aug;12:723585. Disponível em: doi.org/10.3389/fimmu.2021.723585

53. Notz Q, Schmalzing M, Wedekink F, Schlesinger T, Gernert M, Herrmann J, et al. Pro- and Anti-Inflammatory Responses in Severe COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome—An Observational Pilot Study. Frontiers in Immunology [Internet]. 2020 Oct;11:581338. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123167/

54. Abbas, A.K, Lichtman, A.H, Pillai, S. Imunologia Celular e Molecular. 8ª Edição. Elsevier, 2015

55. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Int Anesthesiol Clin [Internet]. 2007;45(2):27–37. Disponível em: 10.1097 / AIA.0b013e318034194e

56. Murphy, K, Travers, P, Walport, M. Imunobiologia de Janeway, 8ª edição. Porto Alegre, Artmed, 2010.

57. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol [Internet]. 2014 Sep 4;6(10):a016295–a016295. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190079

58. Long X, Zhang Z, Zou W, Ling J, Li D, Jing L, et al. Coagulopathy of Patients with COVID-19 is Associated with Infectious and Inflammatory Markers. Risk Manag Heal Policy [Internet]. 2020;13:1965–75. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7548327/

59. Ahmad F, Kannan M, Ansari AW. Role of SARS-CoV-2 -induced cytokines and growth factors in coagulopathy and thromboembolism. Cytokine Growth Factor Rev [Internet]. 2021 Oct 24; S1359-6101 (21): 00079-4. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8541834/

60. Zhang Y, Li J, Zhan Y, Wu L, Yu X, Zhang W, et al. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. Infect Immun [Internet]. 2004 Aug;72(8):4410–5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15271897

61. Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, Kim EJ, Nam EY, et al. Clinical Progression and Cytokine Profiles of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. J Korean Med Sci [Internet]. 2016 Nov;31(11):1717–25. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27709848

62. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2020 May;55(5):105954. Disponível em: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954

63. Tau G, Rothman P. Biologic functions of the IFN-gamma receptors. Allergy [Internet]. 1999 Dec;54(12):1233–51. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10688427

64. Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, et al. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. Front Immunol [Internet]. 2020 Aug;11:2063. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013872

65. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort

study. Eur Respir J [Internet]. 2020 May;55(5):2000524. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269088

66. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, et al. Synergism of TNF-α and IFN-γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. Cell [Internet]. 2021;184(1):149-168.e17. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025

67. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. Immunity [Internet]. 2019 Apr;50(4):871–91. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.020

68. Sun J, Madan R, Karp CL, Braciale TJ. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. *Nat Med* [Internet]. 2009 Feb;15(3):277-284. Disponível em: 10.1038/nm.1929

69. McKinstry KK, Strutt TM, Buck A, Curtis JD, Dibble JP, Huston G, et al. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge. J Immunol [Internet]. 2009 Jun;182(12):7353–63. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19494257

70. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. Clin Exp Immunol [Internet]. 2020/05/15. 2020 Jul;201(1):76–84. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365221

71. Read KA, Powell MD, McDonald PW, Oestreich KJ. IL-2, IL-7, and IL-15: Multistage

regulators of CD4+ T helper cell differentiation. Exp Hematol [Internet]. 2016 Sep;44(9):799–808. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.exphem.2016.06.003

72. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front Immunol [Internet]. 2020 May;11:827. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425950

73. Liao Y-C, Liang W-G, Chen F-W, Hsu J-H, Yang J-J, Chang M-S. IL-19 Induces Production of IL-6 and TNF-α and Results in Cell Apoptosis Through TNF-α. J Immunol [Internet]. 2002 Oct;169(8):4288 LP – 4297. Disponível em: http://www.jimmunol.org/content/169/8/4288.abstract

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

Autores, ano	**País**	**Metodologia**	**Amostra biológica**	**Grupo de estudo**	**Citocinas quantificadas**
TJAN *et al.*, 2021 (10)	Japão	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Soro	Assintomáticos (n=06), COVID-19 leve (n=49), COVID-19 moderada (n=11), COVID-19 grave (n=19)	CCL2/MCP-1, IFN-γ, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-1a, IL-1Ra, IL-2, IL-2Ra, IL-6, IL-7, PDGF-BB e TNF-α
CHEN, X *et al.*, 2020 (11)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Plasma	COVID-19 leve ou moderada (n=80), COVID-19 grave (n=22), recuperados leve (n=61), recuperado grave (n=6)	IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-γ e TNF-α
KWON *et al.*, 2020 (12)	Coreia do Sul	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Plasma	Assintomáticos (n=1), COVID-19 leve (n=5), COVID-19 moderada (n=17), COVID-19 grave (n=6), COVID-19 critica (n=2)	G-CSF, GM-CSF, IFN-α, IFN-γ, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1α, MIP-1β, TNF-α e VEGF
GHAZAVI *et al*, 2020 (13)	Irã	Quantificação por ELISA	Soro	Controle saudável (n=33), COVID-19 leve (n=33), COVID-19 grave (n=30)	IFN-γ, IL-5, IL-8, Il-9, IL-17 e TGF-β

DELL VALE *et al.*, 2020 (14)	Estados Unidos	Ensaio de ELISA multiplex rápido realizado a partir da plataforma ELLA	Soro	COVID-19 confirmada por PCR (n=1309), Sem COVID-19 (n=167)	IL-6, IL-8, IL-1β e TNF-α
JANSSEN *et al.*, 2021 (15)	Holanda	Quantificação por ELISA	Plasma	COVID-19 não UTI (n=109), COVID-19 em UTI (n=38)	IFN-γ, IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-17, IL-22 e TNF-α
SONG *et al.*, 2020 (16)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	NI	COVID-19 leve (n=29), COVID-19 grave (n=12)	G-CSF, IFN-γ, IL -22, IL-10, IL-12P70, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-1RA, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IP-10 MCP-1, MIP-1α, RANTES, TNF-α e TNF-β.
NOSSENT *et al.*, 2021 (17)	Holanda	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Plasma	COVID-19 (n=17), Controle saudável (n=8)	FLT3L, GM-CSF, IL-10, IL-1RA, IL-1α, IL-1β, IL-33, IL-6, PDGF-AA, PDGF-BB, TNF-α e VEGF
BERT *et al.*, 2021 (18)	Singapura	Ensaio de ELISA multiplex rápido realizado a partir da plataforma ELLA	Plasma	Assintomáticos (n=85), sintomáticos (n=75)	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-1β, IL-12p70, IL-10 e TNF-α
QIN *et al.* 2020 (19)	China	Citocinas dosadas por exames laboratoriais	Soro	COVID-19 não grave (n=166), COVID-19 grave (n=286)	IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α

HENRY *et al.*, 2020 (20)	Estados Unidos	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por U-Plex	Plasma	COVID-19 leve e moderados (n=36), COVID-19 grave (n=16)	IFN-α2a, IFN-γ, IL- IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1Ra e TNF-α
RUTKOWSKA *et al.*, 2021 (21)	Polônia	Ensaio ELISA de detecção de múltiplas citocinas por Luminex e citometria de fluxo	Soro	COVID-19 grave (n=23), COVID-19 crítico (n=15)	IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α
BURGOS-BLASCO *et al.*, 2020 (22)	Espanha	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Lágrima	COVID-19 moderada (n=35), COVID-19 grave (n=27)	Eotaxina, FGF–β, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-1Ra, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1β, PDGF, TNF-α e VEGF
CHEN, Q *et al.*, 2021 (23)	China	Ensaio de ELISA multiplex rápido realizado a partir da plataforma LEGENDplex	Soro	COVID-19 grave (n=3), COVID-19 critica (n=17), COVID-19 convalescentes (n=16)	IFN-α, IFN-γ, IL-6, IL-10, IP-10, MIP-1β, MIG, MIP-1α, MCP-1 e TNF-α

HUE *et al.*, 2020 (24)	França	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Soro	Sem COVID-19 (n=36), Com COVID-19 (n=38)	CCL3, CCL4, CCL5, CCL19, CCL20, CX3CL1, EGFFit3, IL-15, GM-CSF, IL-10, IL-1ra, IL-7, IL-8, IP-10, MIP-1B, MIP-3a e VEGF
ARUNACHALAM *et al.*, 2020 (25)	Estados Unidos	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas Proximity Extension Assay (PEA)	Plasma	COVID-19 (n=76), controles saudáveis (n=69)	CXCL10, IFN-α, IFN-β, IL-6, MCP-3, OSM, TNFSF14 e TNF-α
RAVICHANDRAN *et al.*, 2021 (26)	Estados Unidos	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Plasma	COVID-19 leve (n=5), COVID-19 grave (n=6)	IL-6, IL-8, MCP-1 e MIP-1 β
MUDD *et al.*, 2020 (27)	Estados Unidos	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Plasma	COVID-19 (n=79), Influenza (n=16), controles saudáveis (n=16)	G-CSF, GM-CSF, HGF, IFN-γ, IL-12, IL-17a, IL-17f, IL-1Ra, IL-2, IL-2R, IL-8, IL-9, IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, TNF-α e VEGF
VARCHETTA *et al.*, 2020 (28)	Itália	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Soro	COVID-19 (n=32), controles saudáveis (n=25)	IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 e TNF-α

ANDERBERG *et al.*, 2021 (29)	Suécia	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Plasma	COVID-19 (n=24), controles saudáveis (n=11)	Eotaxina, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IL-1Ra, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17α, IP-10, MCP-1, MIP-1α, PDGF-BB, RANTES, TNF-α e VEGF
LIU, Y *et al.*, 2021 (30)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Plasma	COVID-19 moderada (n=10), COVID-19 grave (n=38), COVID-19 critica (n=19)	IFN -γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF-α
ZENG *et al.*, 2020 (31)	China	Quantificação por quimioluminescência	Soro	COVID-19 moderada (n=93), COVID-19 grave (n=167), COVID-19 critica (n=57)	sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α
HORSPOOL *et al.*, 2021 (32)	Estados Unidos	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Soro	COVID-19 (n=79)	Eotaxina, GM-CSF, GRO-α, IFN-γ, IL-12, IL-13, IL-18, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, SDF-1α e TNF-α
PETREY *et al.*, 2021 (33)	Estados Unidos	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Plasma	COVID-19 moderada (n=14), COVID-19 grave (n=8), controles saudáveis (n=14)	EGF, Eotaxina, F1t-3L, FGF-2, FRACTALINA, GCSF, GM-CSF, GRO-α, IFN-α2, IFN-γ, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17α, IL-1RA, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IP-10, MCD-22, MCP-1, MCP-3, MDC, MIP-1B,

					MIP-1α, PDGF-AA, PDGF-AB-BB, RANTES, Scd40l, TGF-α, TNF-α, TNF-β e VEGF
LI *et al.*, 2020 (34)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Plasma	COVID-19 não grave (n=159), COVID-19 grave (n=56)	IL-1β, IL-2R, IL-6, IL-8 e IL-10
HAN *et al.*, 2020 (35)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Soro	COVID-19 moderada (n=42), COVID-19 grave (n=43), COVID-19 critica (n=17)	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF-α
WANG *et al.*, 2021 (36)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Soro	COVID-19 não grave (n=111), COVID-19 grave (n=59), COVID-19 critica (n=41)	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF-α
WU *et al.*, 2020 (37)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Plasma	COVID-19 leve (n=32), COVID-19 grave (n=39)	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF-α
GUO, J *et al.*, 2020 (38)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Soro	COVID-19 (n=75), H1N1 (n=23), controles saudáveis (n=34)	CTACK, Eotaxina, FGF-β, G-CSF, GM-CSF, CXCL 1 GRO-α, HGF, IFN- α 2, IFN-γ, IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-2, IL-2ra, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-

				16, IL-17, IL-18, IP-10, LIF, MCP-1, MCP-3, M-CSF, MIF, MIG, MIP-1α, MIP-1β, β-NGF, PDGF-BB, RANTES, SCF, SCGF- β, SDF-1α, TNF-α, TNF-β, TRAIL e VEGF
CHI *et al.*, 2020 (39)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Soro	Assintomáticos (n=4), COVID-19 leve (n=22), COVID-19 moderada (n=36), COVID-19 grave (n=8), COVID-19 convalescentes (n=4), controles saudáveis (n=4)	FGF, G-CSF, GM-CSF, GRO-α, HGF, IFN-α2, IFN-γ, IL -6, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1ra, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-2Rα, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, IL-9, IP-10, MCP-1, MCP-3, M-CSF, MIP-1α, PDGF-BB, SCF, TNF-α, TNF-β, TRAIL e VEGF
OZSUREKCI *et al.*, 2020 (40)	Turquia	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Soro	Pediátrico (n=30), adultos (n=30)	6CKine, IFN-γ, IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A , IL-27, LL-37, IL-33, IP-10, IL-1β, I-TAC, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, MIP-3β, MDC e TNF-α
Van RIEL *et al.*, 2021 (41)	Holanda	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria	Soro	COVID-19 moderada (n=10), COVID-19 grave (n=10)	IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL -17A, IP-10, MCP-1, TGF-β e TNF-α

HE *et al.*, 2020 (42)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Amostra de sangue	COVID-19 leve (n=32), COVID-19 grave (n=21), controles saudáveis (n=35)	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF
MERZA *et al.*, 2021 (43)	Iraque	Quantificação por ELISA	Soro	COVID-19 moderada (n=41), COVID-19 grave (n=15), recuperados (n=41), controles saudáveis (n=25)	IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α
VANDERBEKE *et al*., 2021 (44)	Bélgica	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Plasma	COVID-19 leve a moderada (n=39), COVID-19 critica (n=22)	CCL2, CCL3, CCL4, CCL26, CXCL9, CXCL10, CXCL8, IFN-γ, IL-6, IL-10, IL-15, IL-5, IL-7, IL-17A, IL-18, TNF-α e VEGF
LIU, J *et al.*, 2020 (45)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Plasma	COVID-19 leve (n=27), COVID-19 grave (n=13)	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF-α
TANG *et al.*, 2021 (46)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Soro	OVID-19 leve (n=30), COVID-19 grave (n=15), COVID-19 critica (n=26)	IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α
LIU, Y *et al.*, 2021 (47)	China	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por citometria de fluxo	Plasma	COVID-19 leve e moderada (n=37), COVID-19 grave (n=10), falecidos (n=5)	IFN-γ, IFN-α, IL-2, IL-5 IL-6, IL-1β, IL-10, IL-8, IL-17, IL-4, IL-12p70 e TNF-α

ALOSAIMI *et al*., 2021 (48)	Arábia Saudita	Ensaio de ELISA multiplex rápido	Soro	COVID-19 leve (n=27), COVID-19 critica (n=26)	GM-CSF, IFN-γ, IL1-α, IL1-β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17A, TNF-α e RANTES
LIU, Q *et al.*, 2020 (49)	China	Quantificação por quimioluminescência	Soro	COVID-19 moderada (n=91), COVID-19 grave (n=133), COVID-19 critica (n=84)	IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α
LIU, X *et al.*, 2021 (50)	China	Citocinas dosadas por exames laboratoriais	Soro	COVID-19 moderada (n=47), COVID-19 grave (n=36), COVID-19 critica (n=18)	IL-6, IL-2R, IL-8, IL-10 e TNF-α
DORGHAM *et al.*, 2021 (51)	França	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas e quantificação por ELISA	Soro	COVID-19 moderada (n=34), COVID-19 grave (n=50), COVID-19 critica (n=31)	GM-CSF, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17a, IL-18, IL-22 e TNF-α
GUO, Y *et al.*, 2020 (52)	China	Ensaio de ELISA multiplex rápido realizado a partir da plataforma ELLA	Soro	COVID-19 moderada (n=49), COVID-19 grave (n=30), controles saudáveis (n=10)	CCL2, CXCL10, IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 e TNF-α

NOTZ *et al.*, 2020 (53)	Alemanha	Ensaio de detecção de múltiplas citocinas por Luminex	Soro	COVID-19 moderada (n=6), COVID-19 grave (n=7)	GM-CSF, CXCL10, IFN-*γ*, IL-1β, IL-2, IL-6 IL-7, IL-10, IL-17a, IP-10 e TNF-α

Abreviaturas: 6CKine, ligante 21 da quimiocina (motivo CC) ou CCL21; CCL, ligante de CC quimiocina; CCL2/MCP-1, proteína quimioatraente de monócitos 1; CX3CLI, Ligante 1 de quimiocina de motivo C-X3-C; EGF, fator de crescimento epidérmico; FGF–b, fator de crescimento de fibroblastos básico; G-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos ; GM-CSF, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos; GRO-α, proteína estruturalmente relacionada à interleucina-8; HGF, Fator de crescimento de hepatócitos; IFN, interferon; IL, interleucina; IL-1Ra, antagonista do receptor de IL-1; IP-10, proteína induzida por IFN-γ; I-TAC, Proteína quimioatraente de células T α induzível por interferon; LIF, fator inibitório da leucemia; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos 1; MDC, quimiocina derivada de macrófagos; MIF, Fator inibitório da migração de macrófagos; MIG, monocina induzida por IFN-γ; MIP, proteína inflamatória de macrófagos; NGF, fator de crescimento do nervo; OSM, Oncostatina M; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; RANTES, ligante 5 de CC quimiocina ou CCL5; SCD40l, Ligante CD40 solúvel; SCF, fator de células-tronco; SDF-1α, Fator 1 derivado de células estromais; TGF-β, Fator de transformação de crescimento – β; TNF, fator de necrose tumoral; TNFSF14, Ligante do receptor de linfotoxina B; TRAIL, Ligante Indutor de Apoptose Relacionado ao Fator de Necrose Tumoral; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular

Tabela 2: Principais resultados encontrando com associação a gravidade

Citação	Principais resultados encontrados nos artigos
(10)	IL-12 e IL-2 mais elevadas em casos leves do que em casos moderados e graves. IL-6 e IL-18 mais elevadas em pacientes sintomáticos do que nos pacientes assintomáticos e nos controles saudáveis além de se relacionarem nos casos graves. IL-15, IL-2Ra, IL-7, IL-10, IL-13, IL-1α, IL-16, IFN-γ, CCL2/MCP-1, TNF-α e PDGF elevados em pacientes com COVID-19 em relação ao grupo controle, mas sem associação com a gravidade.
(11)	IL-6 e IL-10 elevados em casos graves do que em casos leves.
(12)	IFN-α, IP-10, MIG, IL-6, IL-8, MCP-1, IFN-γ, VEGF e IL-10 elevados em casos graves e críticos em comparação com o grupo assintomáticos, leve e moderado.
(13)	IL-17, IL-8 e IFN-γ elevados nos casos leves em comparação com o grupo controle. TGF-β e IFN-γ elevados nos casos graves em comparação com grupo com COVID-19 leve e no grupo controle.
(14)	IL-6, TNF α e IL-8 elevados em casos graves em comparação ao grupo saudável.
(15)	IL-6 e TNF-α elevados em pacientes internados na UTI do que em pacientes não internados.
(16)	IL-10, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, IL-17, IFN-γ e MCP-1 elevados em pacientes com COVID-19 em comparação com grupo controle, mas sem diferenças entre grupo com COVID-19 leve e grave.
(17)	TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-1, IL-6, IL-10, IL-33, VEGF, PDGF-AA, PDGF-BB, FLT3L e GM-CSF elevados em pacientes com COVID-19 em comparação com o grupo controle.

(18) IFN-γ e IL-2 elevados nos casos assintomáticos em comparação com pacientes sintomáticos e IL-6, TNF-α, IL-1β e IL-10 elevados nos casos graves em comparação com os pacientes sintomáticos com a COVID-19 leve.

(19) IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α elevados nos casos graves em relação ao grupo não grave.

(20) IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA e TNF-α elevados em pacientes graves do que em pacientes com sintomas leves e moderados.

(21) IL-6 elevado em pacientes críticos e IL-10 e IL-8 elevados em pacientes graves, sem avaliação estatística.

(22) IL-9, IL-15, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, PDGF e VEGF aumento significativo em pacientes com COVID-19 e diminuição na eotaxina em comparação com o grupo controle.

(23) IP-10, MCP-1 e MIG, IL-6 e IL-10 elevados em pacientes graves e críticos em comparação ao grupo saudável.

(24) CCL4/MIP-1b, CCL20 / MIP-3a, IL-15, IL-10 e IL-8 elevados em pacientes com COVID-19 sem avaliação estatística. IL-10, CXCL10 / IP-10, GM-CSF e CX3CL1 elevados em pacientes que faleceram em comparação aos pacientes que permaneceram vivos, ambos os grupos após internação na UTI.

(25) IL-6, TNF-α, MCP-3 e CXCL10 apresentaram-se elevados em pacientes com COVID-19 em comparação com grupo controle saudável.

(26) IL-6, IL-8, MCP-1 e MIP-1β elevados em pacientes graves em comparação com pacientes com sintomas leves.

(27) Primeira coorte: IL-6, IP-10, IL-8, IL-12, IL-2, EGF, MCP-1, HGF e MIP-1β elevados em pacientes com COVID-19 e IFN-γ, MIG, IL-1RA, IL-2R, G-CSF, IL-17a, IL-9 e MIP-1α reduzidos significativamente em pacientes com COVID-19 em comparação ao grupo infectado com influenza

Coorte de validação: IP-10, IL-8, HGF e MIP-1β, IL-12, EGF e IL-2 apresentaram-se elevados em pacientes graves e IL-1β, IL-4, IP-10, TNF-α, IL-1α, IL-17f e FGF e eotaxina reduzidos em indivíduos infectados com a COVID-19 em comparação com o grupo infectado por influenza.

(28) IL-6, IL-8 e IL-10 elevados em pacientes com COVID-19 em comparação ao grupo controle. IL-6 e IL-10 foram significativamente maiores em pacientes que faleceram em comparação com aqueles que se recuperaram.

(29) IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, FGF, IP-10 e TNF α correlacionadas com a mortalidade em 30 dias e com os sintomas mais graves da doença do que no grupo controle.

(30) IL-6 e IL-10 elevados em casos graves, críticos e não sobreviventes da doença, sem avaliação estatística.

(31) sIL-2R, IL-6, IL-8, TNF-α e IL-10 elevados em casos críticos em comparação com os pacientes com COVID-19 moderado e grave.

(32) IL-6, IL-8, IL-18 e IP-10 elevados em casos de mortalidade e redução significativa em pacientes letais de IL-1β, IL-2, IL-4, IL-12, RANTES, TNF-α, GRO-α e MIP-1α em comparação com indivíduos não infectados.

(33) IL-6, IL-8, MCP-3, IL-10, IL-1Ra, PDGF-AB-BB e sCD40L e TNF-α apresentaram-se significativamente aumentados em pacientes com COVID-19 em comparação com o grupo controle. MDC22, FLT-3L, TNF-α e IL-12 foram reduzidos em pacientes graves da COVID-19 com SDRA em comparação com moderada e TNF-α apresentou-se elevado em pacientes com sintomas graves em comparação com moderada.

(34) IL-2R, IL-8 e IL-6 elevados no grupo grave em comparação com o grupo não grave.

(35) TNF-α, IL-2, IL-6 e IL-10 apresentaram-se elevados nos pacientes com COVID-19 em comparação com grupo controle. IL-10 e IL-6 valores estatisticamente significativos em pacientes graves.

(36) TNF-α, IL-2 e IL-4 diminuíram e IL-6 aumentou em pacientes graves e criticamente graves em comparação com o grupo não grave.

(37) IL-6 elevada em todos os pacientes com COVID-19 e IL-10 apenas em casos graves em comparação com os casos leves.

(38) Níveis elevados de IL-1β, G-CSF, HGF, IL-10, IL-18, IP-10, M-CSF e SCGF-β foram correlacionados negativamente com a gravidade dos sintomas da COVID-19.

(39) IL-7, IL-10 e IP-10 maior em pacientes assintomáticos do que nos controles saudáveis. Em comparação com indivíduos saudáveis, pacientes com sintomas leves apresentam os níveis de IL-1β, IL-1ra, IL-2Rα, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, IL-17, M-CSF, IFN-α2, IFN-γ, TNF-α, TRAIL, FGF-β, HGF, PDGF-BB, VEGF, eotaxina, GRO-α, IP-10 e MIG elevados. Em casos moderados os níveis IL-8, IP-10 e M-CSF estão elevados em comparação com o grupo COVID-19 leve. Em comparação com os casos leves, os casos graves apresentaram níveis de IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, M-CSF, IP-10, MCP-1, MCP-3, MIG, MIP-1α e MCP-3 elevados.

(40) IL-10, IL-6, IL-1α, IL-27, IP-10, MIP-3β e I-TAC elevados em casos graves em comparação com o grupo saudável

(41) IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IP-10 e MCP-1 apresentaram-se aumentados em associação com RNAemia da COVID-19 em comparação com o grupo saudável. IL-1β e IL-6 elevados em casos críticos em comparação com o grupo moderado e grave.

(42) IL-10 e IL-6 elevados em casos graves em comparação com o grupo leve.

(43) Apenas o IL-6 apresentou-se elevado e TNF-α, IL-1, IL-8 e IL-10 inalterados em casos graves em comparação como grupo controle, COVID-19 moderado e recuperados.

(44) IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IL-15, IL-18, TNF-α, CCL2, CCL3 e CCL4 aumentados e IL-8 diminuído em casos graves em comparação com o grupo saudável.

(45) IL-6, IL-10, IL-2 e IFN-γ elevados em casos graves em comparação com casos leves.

(46) IL-6 e IL-10 elevados em casos críticos em comparação com casos graves e leves. IL-2, IL-4, TNF-α e IFN-γ não apresentaram resultados significados entre os grupos COVID-19 leve, grave e crítico.

(47) IL-5, IL-2, IL-6, IL-10, IFN-γ, IL-8, IL-17 e IL-12p70 apresentaram-se elevados em pacientes falecidos do que em pacientes com sintomas leves a graves. IL-5, IL-6 e IL-8 se correlacionaram com o agravamento dos sintomas da COVID-16 já que seus níveis foram significativamente aumentados em pacientes que faleceram do que nos casos leves, moderados e graves.

(48) RANTES elevados nos casos leves em comparação com o grupo crítico e o grupo controle saudável. IL1-β, IL-6, IL-8 e TNF-α elevados nos casos graves em comparação com o grupo leve e o controle saudável. Em paciente falecidos níveis de IL-6 e IL-8, IL-10, IL-2R e TNF-α foram positivamente correlacionados em comparação com o grupo sobrevivente.

(49) IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-α elevados em pacientes falecidos em comparação com o grupo que recuperaram da doença.

(50) IL-6, IL-2R, IL-8, IL-10 e TNF-α elevados em casos críticos em comparação com pacientes com sintomas moderados a graves.

(51) IL-10, IL-8, IL-6 e TNF-α e IFNs tipo I aumentados em pacientes graves e correlacionados com a mortalidade e IL-17a e IL-18 diminuídos em casos de mortalidade.

(52) IL-4, IL-6, IL-10, CCL2, IFN-γ e TNF-α estão elevados em casos de COVID-19, porém IL-6 está mais elevado em casos grave em comparação com o grupo moderado.

(53) IL-6, IL-10, GDF-5 e CXCL10 elevados em casos graves em comparação com o grupo controle saudável.

Abreviaturas: CCL, ligante de CC quimiocina; CCL2/MCP-1, proteína quimioatraente de monócitos 1; CX3CLI, Ligante 1 de quimiocina de motivo C-X3-C; EGF, fator de crescimento epidérmico; FGF–b, fator de crescimento de fibroblastos básico; G-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos ; GM-CSF, fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos; GRO-α, proteína estruturalmente relacionada à interleucina-8; HGF, Fator de crescimento de hepatócitos; IFN, interferon; IL, interleucina; IL-

1Ra, antagonista do receptor de IL-1; IP-10, proteína induzida por IFN-γ; I-TAC, Proteína quimioatraente de células T α induzível por interferon; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos 1; MDC, quimiocina derivada demacrófagos; MIG, monocina induzida por IFN-γ; MIP, proteína inflamatória de macrófagos; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; RANTES, ligante 5 de CC quimiocina ou CCL5; SCD40l, Ligante CD40 solúvel; SDF-1α, Fator 1 derivado de células estromais; TGF-β, Fator de transformação de crescimento – β; TNF, fator de necrose tumoral; TRAIL, Ligante Indutor de Apoptose Relacionado ao Fator de Necrose Tumoral; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular

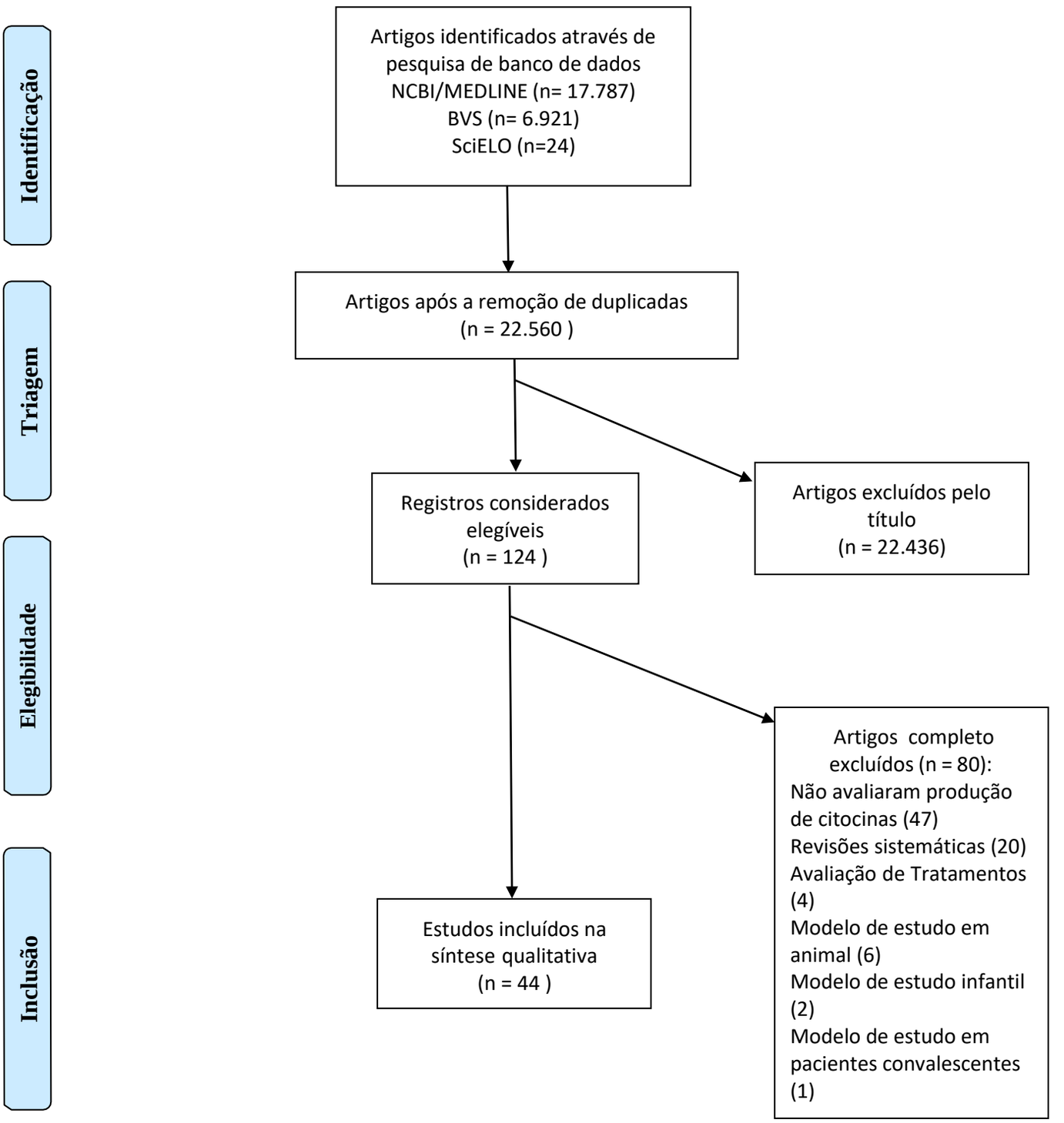

Figura 1: Diagrama de fluxo PRISMA resumido para a pesquisa sistemática e seleção de estudos

2. Proposta de submissão

A. Revista: ARQUIVOS DE ASMA, ALERGIA E IMUNOLOGIA

b. Regras para Submissão:

INFORMAÇOES GERAIS

A revista "Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia" (AAAI) é a publicação científica oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), que tem como missão divulgar estudos e informações que tenham relevância na construção do saber na área de Alergia e Imunologia. A revista atinge mais de 2.000 leitores e instituições no Brasil e em toda a América Latina.

Submissão: a AAAI aceita a submissão de editoriais, artigos de revisão, artigos originais, relatos de casos, cartas ao editor e artigos especiais, podendo ser enviados em português, espanhol ou inglês. O envio de manuscritos deverá ser feito através do sistema de submissão on-line disponível no endereço: https://www.gnpapers.com.br/aaai. Após análise dos editores, chefe ou associados, os estudos selecionados serão encaminhados para dois revisores com expertise no tema, segundo a lista de revisores da revista. Caso seja necessário, um terceiro revisor poderá ser acionado para emitir seu parecer.

Afiliações: os autores devem designar suas afiliações na seguinte ordem: instituição, cidade, estado e país. Estas devem ser numeradas por ordem de aparecimento, e seus números devem vir sobrescritos nos nomes dos autores correspondentes.

Declaração de conflitos de interesse: todos os autores devem declarar seus conflitos de interesse e os financiamentos relacionados ao estudo realizado.

Registro de ensaios clínicos: os estudos nacionais deverão estar registrados na Plataforma Brasil, e os internacionais em instituições correspondentes.

Direitos autorais: os autores assinarão a transferência de direitos autorais por ocasião da publicação de seu trabalho. O autor responsável deve informar e-mail, telefone e endereço completo para contato.

TIPOS DE ARTIGO

Editoriais: são artigos em que o Editor ou Editores Associados convidam experts para escreverem sobre temas específicos

Artigos de revisão: são artigos que incluem avaliação crítica e ordenada da literatura, em relação a temas de importância clínica, com ênfase em causa e prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Metanálises são incluídas nesta categoria. Artigos de revisão podem ser submetidos de duas formas: (1) profissionais de reconhecida experiência são convidados a escrever sobre assuntos de interesse especial para os leitores; ou (2) autores podem submeter proposta de artigo de revisão ao Conselho Editorial, com roteiro; se aprovado, o autor poderá desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Os artigos de revisão são limitados a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. Referências bibliográficas deverão ser atuais e em número mínimo de 30.

Artigos originais: são artigos que relatam estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa experimental. O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder a 30.

Comunicações Clínicas e Experimentais Breves: o número de palavras deve ser inferior a 2.000, excluindo referências e tabelas. O número máximo de referências é 15. Recomenda se não incluir mais de duas figuras. Esta seção inclui os relatos de casos e estudos clínicos e experimentais que trazem informações novas e relevantes, mas que são preliminares ou suscintas.

Estudos clínicos e experimentais desta seção: devem ser estruturados da mesma forma dos artigos originais. Relatos de casos: tratam de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O manuscrito deve ser estruturado nos tópicos: introdução, relato do caso e discussão. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com a literatura.

Cartas ao editor: devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no AAAI, mas podem versar sobre outros temas médicos de interesse geral. Também são bem-vindos comunicados de investigação de assuntos relevantes, cujo conteúdo não seja suficientemente desenvolvido para ter sua publicação como artigo original. Recomenda-se tamanho máximo de 1.000 palavras, incluindo referências bibliográficas, que não devem exceder a seis. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

Artigos especiais: são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância para o manejo de pacientes alérgicos e/ou com imunodeficiência. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto a referências bibliográficas.

DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DE ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

FORMATO E CONTEÚDO

FORMATO

Orientações gerais

O artigo para publicação – incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas – deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, atualização de 2010 (http://www.icmje.org).

Extensão e apresentação

O artigo completo (original e de revisão) não deve exceder 25 laudas de papel tamanho A4 (21 cm x 29,7 cm), escritas em letra Times New Roman de tamanho 12, espaço duplo entre linhas. Se o revisor considerar pertinente, poderá sugerir ao autor a supressão de gráficos e tabelas, ou mesmo condensação de texto. As seções devem obedecer à seguinte ordem: texto do artigo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), e legendas das figuras. As figuras serão submetidas separadamente (cada figura completa, com título e notas de rodapé).

Título e autores

Um bom título permite aos leitores identificarem o tema e ajuda aos centros de documentação a catalogar e a classificar o material. O conteúdo do título deverá descrever de forma concisa e clara o tema do artigo. O uso de títulos demasiado gerais, assim como de abreviaturas e siglas, devem ser evitado. Devem ser citados como autores somente aqueles que participaram efetivamente do trabalho. Consideramos salutar que os responsáveis pelo artigo identifiquem a atuação de cada um dos autores na confecção do trabalho. Lembramos que podem ser considerados autores aqueles que cumprem as seguintes tarefas: 1 – concebem e planejam o projeto, assim como analisam e interpretam os dados; 2 – responsabilizam-se pela execução e supervisão da maior parte dos procedimentos envolvidos no trabalho; 3 – organizam o texto ou revisam criticamente o conteúdo do manuscrito.

Resumo e palavras-chave (descritores)

Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. Deve ser escrito em voz impessoal e NÃO deve conter abreviaturas ou referências bibliográficas. Resumo em artigos originais deve conter até 300 palavras e ser estruturado nas seguintes seções: Introdução (Incluindo Objetivo), Métodos, Resultados, Conclusões. De forma semelhante, o abstract deve ser estruturado em: Introduction (Including Objective), Methods, Results e Conclusions. Artigos de revisão, relatos de casos e artigos especiais têm resumo e abstract de até 250 palavras, mas os mesmos não precisam ser estruturados em seções. Editoriais e Cartas ao Editor não requerem resumo. Abaixo do resumo, fornecer três a seis descritores científicos, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de

"Descritores em Ciências da Saúde" elaborada pela BIREME (www.bireme.org) e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (http://decs.bvs.br/). Utilizar a lista de "Medical Subject Headings", publicada pela U.S. National Library of Medicine, do National Institute of Health, e disponível em http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html. Descritores também poderão ser acessados no próprio site do AAAI, no passo 4 da submissão.

Contribuição dos autores

Seção obrigatória para artigos com mais de seis autores e optativa para os demais. A contribuição específica de cada um dos autores para o estudo deverá ser informada nesta seção, identificando cada autor por suas iniciais. Um autor pode contribuir com um ou mais aspectos do estudo.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria.

CONTEÚDO

Orientações sobre conteúdo de seções específicas

Resumos

Resumo em artigo original

Resumos em artigos originais são estruturados em seções e devem ter no máximo 300 palavras.

Introdução (incluindo o objetivo): informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais. Definir qual foi o objetivo principal e informar os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos.

Resumo em artigos de revisão

Resumos em artigos de revisão não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir aspectos como: fazer uma apreciação geral do tema; informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum aspecto em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico; descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados; informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações; informar os principais resultados da revisão da literatura; apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas.

Resumo em relatos de casos

Resumos em relatos de casos não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir aspectos como: informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de raridade, ineditismo ou novas formas de diagnóstico e tratamento; apresentar sinteticamente as informações relevantes do caso; descrever as conclusões sobre a importância do relato para a comunidade médica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Resumo em artigos especiais

Resumos de artigos especiais não são estruturados em seções. O resumo deve ter no máximo 250 palavras, e o texto do mesmo deve incluir os aspectos mais relevantes do artigo e sua importância no contexto do tema abordado.

Texto

Texto de artigos originais

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

Introdução: deverá ser curta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

Métodos: devem descrever a população estudada, a amostra, critérios de seleção, com definição clara das variáveis e análise estatística detalhada, incluindo referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e

equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes que permitam a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição à que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já existentes na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

Texto de artigos de revisão

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática clínica, à luz da literatura médica. Podem ser descritos os métodos de seleção e extração dos dados, passando em seguida para a sua síntese, com apresentação de todas as informações pertinentes em detalhe. As conclusões devem correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Texto de relato de caso

O texto de relato de caso deve conter as seguintes seções: Introdução: apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.

Descrição do(s) caso(s): o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes. Quando o artigo tratar do relato de mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em uma tabela, por uma questão de clareza e aproveitamento do espaço. Evitar incluir mais de três figuras.

Discussão: apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade médica, bem como as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Texto de carta ao editor

O texto de carta ao editor não obedece a um esquema rígido de seções.

Referências bibliográficas As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos entre parênteses. Devem ser formatadas no estilo Vancouver revisado (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements. html). A seguir mostramos alguns exemplos que ilustram o estilo Vancouver para a elaboração e pontuação de citações bibliográficas. Cabe ressaltar que quando as páginas final e inicial de uma citação estão em uma mesma dezena, centena, milhar etc. não há necessidade de grafarem-se números repetidos. Por exemplo, uma referência que se inicia na página 1320 e termina na 1329, deverá constar como 1320-9.

Se houver mais de 6 autores, cite os seis primeiros nomes seguidos de "et al.".

Artigos em periódicos *a. De autores individuais*

Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(1):23-48.

b. De autor coorporativo

Pan American Health Organization, Expanded Program on Immunization. Strategies for the certification of the eradication of wild poliovirus transmission in the Americas. Bull Pan Am Health Organ. 1993;27(3):287-95.

c. Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect. 1994;102 Suppl 1:275-82.

d. Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Womens psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol. 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

e. Volume com parte

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in noninsulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem. 1995;32(Pt 3):303-6.

f. Número com parte

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. N Z Med J. 1994;107(986 Pt 1):377-8.

Livros ou outras monografias

a. Capítulo em livro

Howard CR. Breastfeeding. In: Green M, Haggerty RJ, Weitzman M, eds. Ambulatory pediatrics. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.109-16.

b. De autoria pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2ª ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

c. Editor(es), compilador(es) como autor(es)

Norman IJ, Redfern SJ, eds. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

d. Organização como autora e publicadora

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

f. Anais de conferência

Kimura J, Shibasaki H, eds. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Quando publicado em português:

Costa M, Hemodiluição para surdez súbita. Anais do 46th Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia; 2008 Out 23-25; Aracaju, Brasil. São Paulo: Roca; 2009.

g. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)

Blank D, Grassi PR, Schlindwein RS, Mello JL, Eckert GE. The growing threat of injury and violence against youths in southern Brazil: a ten year analysis. Abstracts of the Second World Conference on Injury Control; 1993 May 20-23; Atlanta, USA. Atlanta: CDC,1993:137-38.

h. Dissertações de tese

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [tese de doutorado]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Material eletrônico

a. Artigo de revista eletrônica

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Disponível em: http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [periódico eletrônico] 1995 Jan-Mar [citado1996 Jun 5];1(1). Disponível em: www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm.

b. Artigo com número de documento no lugar de paginação tradicional

Williams JS, Brown SM, Conlin PR. Videos in clinical medicine. Bloodpressure measurement. N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):e6. PubMed PMID: 19179309.

c. Artigo com Digital Object Identifier (DOI)

Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009 Jan 7;338:a2752. doi: 10.1136/bmj.a2752. PubMed PMID: 19129307; PubMed Central PMCID: PMC2615549.

d. Material da Internet

Food and Agriculture Organization of the United Nations. Preparation and use of food based dietary guidelines [site na Internet]. Disponível em: www.fao.org/docrep/x0243e/x0243e09.htm#P1489_136013.

Obs.: uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas pode ser encontrada na Internet, em http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela afirmação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme as abreviaturas do Index Medicus; uma lista extensa de periódicos, com suas respectivas abreviaturas, pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html

Tabelas

As Tabelas devem ser apresentadas em formato .doc (Microsoft Word®) ou .xls (Microsoft Excel®). Utilize a quantidade exata de linhas e colunas para a montagem da tabela. Linhas e colunas vazias ou mescladas poderão desarranjar a tabela, tornando-a incompreensível. Digite cada tabela com espaçamento duplo em página separada, e não submeta tabelas como fotografias. Numere as tabelas consecutivamente na ordem da sua citação no texto. Cada tabela deve ter um título breve, mas completo, de maneira que o leitor possa determinar, sem dificuldade, o que se tabulou. O título deve estar acima da tabela. Dê a cada coluna um título curto ou abreviado, incluindo a unidade de medida; deve-se indicar claramente a base das medidas relativas (porcentagens, taxas, índices) quando estas são utilizadas. Coloque as explicações necessárias em notas de rodapé, com chamadas de notas usando letras colocadas como sobrescrito, em ordem alfabética: a, b, c, etc. Explique em notas de rodapé todas as abreviaturas sem padrão que forem utilizadas. Identifique medidas estatísticas de variações, como desvio padrão e erro padrão da média. Não use linhas horizontais e verticais internas. Esteja seguro de que cada tabela tenha sido citada no texto. Se usar dados de outra fonte, publicada ou inédita, obtenha permissão e os reconheça completamente.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página separada. Quando usados símbolos, setas, números, ou outros elementos em partes das ilustrações, identificar e explicar cada um claramente na legenda.

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo. Figuras coloridas são aceitas pelo AAAI para publicação on-line. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Figuras devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento não costumam apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, devem ser convertidas a resolução gráfica superior a 300 dpi.