

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO - FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE - ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
BIANCA RODRIGUES SILVA

INTERLEUCINA 6 E A COVID-19: ANÁLISE SISTEMÁTICA DA RELAÇÃO
NO PROCESSO INFLAMATÓRIO

IGUATAMA- MG

2023

BIANCA RODRIGUES SILVA

**INTERLEUCINA 6 E A COVID-19: ANÁLISE SISTEMÁTICA DA RELAÇÃO
NO PROCESSO INFLAMATÓRIO**

Artigo apresentado ao curso de Biomedicina da Faculdade Iguatama – FEVASF, como requisito para a obtenção do título de bacharel em biomedicina.
Orientador: Prof. Dr^a Mariana de Oliveira Gonçalves Nogueira

IGUATAMA - MG

2023

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)

Biblioteca Central "Alto São Francisco"

S586i Silva, Bianca Rodrigues.

Interleucina 6 e a covid-19: análise sistemática da relação no processo inflamatório / Bianca Rodrigues Silva. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2023.

26 f.

Orientador: Prof. Dra. Mariana Oliveira Gonçalves Nogueira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Administração) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2023.

1. Covid-19. 2. Interleucina 6. 3. Tratamento. 4. Tocilizumabel.

Título.

CDU 616.98:612.017

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária

Letícia Helena Melo- CRB6-2953

BIANCA RODRIGUES SILVA

**INTERLEUCINA 6 E A COVID-19: ANÁLISE SISTEMÁTICA DA RELAÇÃO
NO PROCESSO INFLAMATÓRIO**

Artigo apresentado ao curso de
Biomedicina da Faculdade Iguatama –
FEVASF, como requisito para a obtenção
do título de bacharel em biomedicina.
Orientador: Prof. Dr^a Mariana de Oliveira
Gonçalves Nogueira

Prof. Dr^a Mariana de Oliveira Gonçalves Nogueira
Fundação Educacional Vale do São Francisco - FEVASF
Orientador

Prof. MSc. João Arthur de Carvalho
Fundação Educacional Vale do São Francisco - FEVASF
Examinador Interno

Prof. Esp. Rayane Gabriela Pedrosa
Fundação Educacional Vale do São Francisco - FEVASF
Examinadora Externa

Iguatama, 19 de dezembro de 2023.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida e por ter me sustentado até aqui, por ter me dado forças e mostrado que eu sou capaz.

A minha família, por sempre me incentivarem e acreditarem que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou. Não me deixaram faltar amor e cumplicidade.

A minha orientadora Mariana de Oliveira Gonçalves Nogueira, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Aos contribuidores da instituição por toda ajuda e suporte.

Aos meus amigos do coração que acreditaram em mim.

A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE2- enzima conversora da Angiotensina-2

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

IG- Imunoglobulina

IL- Interleucina

JK- Janus Kinase

MHC- Complexo principal de histocompatibilidade

OMS- Organização Mundial da Saúde

OPAS- Organização Pan Americana de Saúde

RNA- Ácido ribonucleico

SARS- Síndrome respiratória aguda grave

SRDA- Síndrome do desconforto respiratório agudo

INTERLEUCINA 6 E A COVID-19: ANÁLISE SISTEMÁTICA DA RELAÇÃO NO PROCESSO INFLAMATÓRIO

Bianca Rodrigues Silva ¹

Mariana de Oliveira Gonçalves Nogueira ²

Resumo: O SARS-CoV-2 é um vírus da família Coronaviridae, que foi descoberto na China no final de 2019, espalhando-se globalmente e causando uma pandemia aterrorizante. Chamada de COVID-19 a doença respiratória causada pelo vírus, provoca diversos sintomas, podendo levar a tratamento intensivo e hospitalização. O agravamento está associado à atividade exacerbada da interleucina 6, uma citocina envolvida em respostas inflamatórias e anti-inflamatórias. A superprodução dessa citocina durante uma ocorrência inflamatória pode contribuir para sintomas graves da doença devido a hiperativação do sistema imunológico. Estudos foram conduzidos sobre os níveis elevados de interleucina 6 em pacientes com COVID-19, explorando medicamentos que inibem a produção dessa citocina. O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a ação da interleucina-6 (IL-6) atenuando a exacerbada atividade do sistema imunológico, chamada de "tempestade de citocinas". O artigo teve como objetivos caracterizar a atuação do sistema imunológico nas manifestações graves da COVID-19; relacionar a ação da interleucina-6 (IL-6) no agravamento das manifestações clínicas de casos que necessitam de intervenção hospitalar; identificar o tratamento que esteja relacionado a intervenção da ação da interleucina-6 (IL-6) e relacioná-lo com o prognóstico da doença. Os resultados foram obtidos a partir de uma revisão bibliográfica em bancos de dados como Scielo e Pubmed, entre os anos de 2020 e 2023.

Palavras-chave: COVID19; Tocilizumabe; Interleucina 6; Tratamento.

¹ Aluna de biomedicina da Faculdade Iguatama E-mail: bianca23rodriguessilva@gmail.com

² Professor do curso de Biomedicina da Faculdade Iguatama E-mail: marianaognogueira@gmail.com

INTERLEUKIN 6 AND COVID-19: SYSTEMATIC ANALYSIS OF THEIR RELATIONSHIP IN THE INFLAMMATORY PROCESS

Bianca Rodrigues Silva ¹
Mariana de Oliveira Gonçalves Nogueira ²

Abstract: SARS-CoV-2 is a virus from the Coronaviridae family, which was discovered in China at the end of 2019, spreading globally and causing a terrifying pandemic. It is called COVID-19, a respiratory disease caused by the virus, causes various symptoms and can lead to intensive treatment and hospitalization. The worsening is associated with the exacerbated activity of interleukin 6 (IL6), a cytokine involved in inflammatory and anti-inflammatory responses. Cytokine overproduction during an inflammatory infection may contribute to severe symptoms of the disease due to hyperactivation of the immune system. Studies have been conducted on elevated interleukin 6 levels in COVID-19 patients, exploring medications that inhibit the IL6 production. Tocilizumab is a monoclonal antibody that blocks the action of interleukin-6 (IL-6), attenuating the exacerbated activity of the immune system, called "cytokine storm". The objective is to characterize the role of the immune system in severe manifestations of COVID-19; relate the action of interleukin-6 (IL-6) in aggravation of clinical manifestations of cases that occur after hospital intervention; identify the treatment that is related to the intervention of interleukin-6 (IL-6) and relate it to the prognosis of the disease. The results were obtained from a bibliographic review in databases such as Scielo and Pubmed, between the years 2020 and 2023.

Keywords: COVID-19; Tocilizumab; Interleukin 6; Treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	MATERIAIS E MÉTODOS	13
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1	INTERLEUCINA 6 E COVID-19.....	14
3.2	VIA DE SINALIZAÇÃO	16
3.3	USO DO TOCILIZUMABE	17
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
	REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

Ao final de 2019 um novo vírus foi descoberto: o SARS-CoV-2, pertencente à família *Coronaviridae*, causando a doença COVID-19. Encontrado inicialmente na China, se espalhou rapidamente por todos os países, se tornando pandêmico e agressivo (HEILINGLOH *et al.*, 2020). As estatísticas divulgadas pela OMS (2023) relatam mais de 700 milhões de casos confirmados em todo mundo desde sua primeira aparição em 2019 em Wuhan, cidade da China, e mais de 6 milhões de mortes.

Essa doença respiratória infecciosa causa diversos sintomas, podendo haver necessidade de tratamento intensivo e hospitalar. Os sintomas graves incluem insuficiência respiratória, sendo necessário uso de ventilação mecânica (GHOSN, *et al.*, 2021). Entre os sintomas mais comuns destacam-se: febre, tosse, cefaléia, dor de garganta e dificuldade em respirar. A perda de paladar ou olfato, congestão nasal, dor de cabeça, nos músculos e juntas ou tonturas se enquadram nos sintomas leves menos comuns. Os sintomas aparecem cerca de 5 dias após contato com o vírus, denomina-se período de incubação a contar do primeiro dia de contágio até o aparecimento dos sintomas. A doença fica ativa por, em média, 14 dias (LIMA, 2020). A transmissão pode ser diretamente de uma pessoa a outra a partir do contato entre gotículas de saliva provenientes da fala ou tosse e espirros, com as mucosas de um outro indivíduo ou indiretamente através do contato dessas gotículas com superfícies contaminadas e posterior contato com os olhos e boca (BORGES *et al.* 2020).

O vírus SARS-CoV2 tem como material genético o RNA⁺ e contém menos de 30.000 nucleotídeos que formam aminoácidos e posteriormente proteínas, importantes para sua virulência. É pertencente ao gênero Betacoronavirus, subfamília Coronavirinae, família Coronaviridae, ordem Nidovirales, reino Riboviria. Nos coronavírus, o RNA genômico está associado a múltiplas cópias de nucleoproteína, formando um nucleocapsídeo helicoidal, que pode ser liberado pelo uso de detergente, por isso a importância da higienização das mãos a fim de evitar a propagação do vírus. O envelope que envolve o nucleocapsídeo é formado por uma bicamada lipídica, na qual estão ancoradas as proteínas de espícula (S), membrana (M) e envelope (E) que fornece maior proteção ao vírus (UZUNIAN, 2020; BORGES *et al.*, 2020). O coronavírus adentra o organismo através de algumas proteínas: uma

viral - a Spike - e duas humanas - sendo um receptor chamado de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), e uma nova proteína descoberta, chamada neuropilina-1. A ACE2 ou ECA2 é uma proteína que está presente em células epiteliais de órgãos importantes como pulmão e rins. A proteína S, presente na superfície do vírus e a ACE2, receptor de células humanas, se fundem viabilizando a entrada do vírus na célula através da membrana celular (UZUNIAN, 2020).

O sistema imunológico é composto por moléculas e diversas células que têm como objetivo detectar um antígeno ou organismo estranho, apresentá-lo e promover uma resposta imunológica a fim de destruir o patógeno. Essas funções são importantes para que haja combate a invasores que causam infecções (MARTÍNEZ, 1999).

O sistema imune pode ser dividido em duas partes: imunidade inata e imunidade adaptativa. A inata possui resposta rápida, sendo a primeira a ser ativada quando há falha nas barreiras físicas do organismo - como exemplo pele e pêlos. Todas as células do sistema imune são produzidas na medula óssea pelo processo denominado hematopoiese, onde as células se diferenciam a partir de duas linhagens: linfóide e mielóide. As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células natural killer – NK. Os macrófagos são células fagocíticas encontradas em tecidos, englobam o patógeno para que este seja destruído atuando como sentinelas, fazem parte do sistema MHC, como célula apresentadora de antígeno e liberam citocinas pró-inflamatórias como interleucinas IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α e quimiocinas. Mais abundante no sangue, os neutrófilos também são fagócitos, estão entre as primeiras células a migrarem dos vasos para os tecidos atraídos por quimiocinas, como a IL-8, e são ativados por diversos estímulos, como produtos bacterianos, proteínas do complemento (C5a), quimiocinas e citocinas.

As células dendríticas, por sua vez, reconhecem e apresentam patógenos - através da superfície da célula aos linfócitos T, pelo processo MHC, atuando assim também na resposta imune adaptativa. Quando uma célula está infectada por organismos como bactérias, vírus e células tumorais, sofre uma lise induzida pelas células natural killer (NK). Além de destruir células infectadas, as NK recrutam neutrófilos e macrófagos, ativam células dendríticas e linfócitos T e B (CRUVINEL *et al.*, 2010).

A resposta imune adaptativa é caracterizada pelos linfócitos T e B, porém é fato que as células apresentadoras de antígeno participam também deste processo já que

para que os linfócitos sejam ativados, é necessário que um patógeno seja apresentado a ele (CRUVINEL *et al.*, 2010). As imunoglobulinas – IG, são proteínas ou moléculas reconhecedoras de antígenos presentes na superfície dos linfócitos B, conhecidas como anticorpos. Cada linfócito B é responsável pela síntese de uma imunoglobulina, sendo elas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (BARARDI *et al.*, 2010).

As mortes em todo o mundo pelo coronavírus (COVID-19) já totalizam mais de 6,9 milhões (OPAS, 2021). O agravamento da doença se relaciona à exacerbada ação da interleucina 6, uma citocina que participa de respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, produzida principalmente por células T, macrófagos, monócitos, células endoteliais e células musculares. É amplamente expressa durante uma reação inflamatória, podendo produzir efeitos exagerados que contribuem para os sintomas graves da doença (YIN *et al.*, 2023).

As citocinas são substâncias importantes no sistema imune pois, ativam reações inflamatórias ou atenuam, promovendo a homeostasia. (SILVA *et al.*, 2019) As interleucinas são um tipo de citocinas (proteínas sinalizadoras) que comunicam mensagens entre diferentes partes do sistema imune. A maioria das interleucinas é sintetizada por linfócitos T CD4 Helper juntamente com outras células como monócitos, macrófagos e células endoteliais. São polipeptídios (proteínas) produzidos em resposta a microrganismos e outros antígenos, que medeiam e regulam reações imunológicas e inflamatórias (ANTONIO *et al.*, 2020).

O papel destas proteínas é na tradução de sinais das células após ligação em receptores específicos, induzindo uma cascata de sinalização intracelular e transcrição gênica. A interleucina 6 (IL-6) é uma das citocinas mais importantes do corpo com papel na regulação de diferentes processos fisiológicos e patológicos, como em doenças inflamatórias crônicas, autoimunes, infecciosas e neoplásicas. Na cascata de sinalização da IL-6, a citocina ativa seu receptor através de três vias diferentes: clássica, transsinalização ou transapresentação, posteriormente desencadeando sinalização intracelular pela via da JAK/STAT; assim, a IL-6 está intimamente relacionada com a imunidade inata e adaptativa (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2022; MARTINS, SACILOTTO, 2021).

No sistema imune, a IL6 é a principal indutora dos reagentes de fase aguda e modula respostas de linfócitos T e B. Desse modo, o bloqueio da via da IL-6 com imunobiológicos é um alvo terapêutico para doenças inflamatórias, como doenças reumáticas imunomediadas-DRIM, neoplasias e infecções (GREBENCIUCOVA;

VANHAERENTS, 2023). O bloqueio da via da IL-6, especialmente com tocilizumabe, já é uma realidade para diversas DRIM; por exemplo, artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil e artrite de células gigantes. Outras DRIM, neoplasias e infecções, como COVID-19, têm a aplicação do bloqueio da via da IL-6 como uma novidade terapêutica (MARTINS; SACILOTTO, 2021).

A interleucina 6 (IL-6) é ativada quando há dano de algum tecido, promovendo resposta imunológica aguda, induzindo a diferenciação de células B ativas em plasmócitos produtores de anticorpos e células T CD4+ imaturas em efetoras. Além disso, estimula os hepatócitos a produzir proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (KLAFKE, 2015).

As interleucinas desempenham papéis importantes no organismo, como na ativação e diferenciação de células imunes. As ILs estimulam a proliferação e maturação, migração e adesão destas células, com isso estão intimamente relacionadas com o crescimento e ativação do sistema imunológico. Podem ser divididas em pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, destacam-se as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT. As citocinas são mediadoras de infecção e conduzem a resposta inflamatória aos locais de infecção e lesão, favorecendo a cura. No entanto, a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias podem causar sintomas graves no organismo, causando disfunção de algum órgão ou até a morte (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Quando uma inflamação se inicia no organismo, alguns processos naturais são ativados. Primeiramente, células de defesa são migradas para o sítio de infecção e proteínas, como as citocinas, são sintetizadas a fim de destruir possíveis patógenos. Posteriormente, uma barreira física é implementada utilizando uma coagulação sanguínea local, para que não haja crescimento da infecção na corrente sanguínea. Por fim, o tecido é reestruturado. Alguns sinais são encaminhados para o organismo, sinalizando a infecção. Em geral, os principais sintomas de infecção incluem: febre, dor, vermelhidão e edema e posteriormente, células de defesa migrarão para o local de infecção. Tais efeitos, são possíveis devido a presença das interleucinas pró-inflamatórias (MURPHY, 2014).

Estudos realizados com Tocilizumabe - um anticorpo produzido em laboratório com o objetivo de induzir resposta imunológica - visam inibir a ação da IL-6 diminuindo a tempestade de citocinas e, conseqüentemente, conter os quadros graves de insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19. Este medicamento inibe a

função da interleucina 6 impedindo que a citocina se ligue ao receptor celular. A importância deste medicamento se dá pelo fato de que a IL-6 causa uma ação exacerbada na resposta inflamatória, necessitando do bloqueio da mesma (LOURENÇO *et al.*, 2020). No entanto, é importante ressaltar que o tratamento da COVID-19 é complexo, e a utilização de inibidores de IL-6 é uma abordagem específica que pode ser indicada apenas em casos selecionados. A pesquisa e o conhecimento sobre o tratamento da COVID-19 continuam evoluindo à medida que mais estudos são realizados. Portanto, é fundamental que qualquer decisão de tratamento seja tomada por profissionais de saúde qualificados com base nas necessidades individuais do paciente e nas evidências científicas disponíveis.

A relação entre a interleucina 6 (IL-6) e a COVID-19 é de grande importância na compreensão da resposta imunológica à infecção pelo coronavírus. A IL-6 é uma proteína que desempenha um papel crucial na resposta inflamatória do corpo a infecções e lesões. Na COVID-19, a produção excessiva de IL-6 quando leva a uma resposta inflamatória descontrolada, conhecida como "tempestade de citocinas", pode causar danos severos aos órgãos e agravar os sintomas.

O trabalho busca revisar estudos relacionando o fenômeno da "tempestade de Citocina" no agravamento da doença e, conseqüentemente, a morte de indivíduos infectados. A análise dessa relação é incipiente – uma vez que a doença é recente, havendo muitos aspectos a serem avaliados completamente, sendo fundamental a pesquisa e maior entendimento acerca do assunto. Uma melhor compreensão destes fenômenos poderia auxiliar no desenvolvimento de tratamentos eficazes que diminuam os sintomas graves da COVID-19 e de outras possíveis infecções.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Revisões sistemáticas são baseadas em estudos primários, utilizando-se métodos previamente definidos e explícitos para identificação, seleção e avaliação crítica das pesquisas consideradas relevantes. As revisões sistemáticas, através de pesquisa bibliográfica classificatória, também contribuem como suporte teórico-prático (MULROW, 1994).

Realizou-se uma pesquisa de abordagem qualitativa e descritiva que teve como objetivo aprofundar o conhecimento acerca do tema apresentado, coletando informações de fontes como artigos e livros abordando o mesmo tema encontrados

em bibliotecas virtuais como PubMed, uma livraria nacional de medicina com mais de 34 milhões de citações de literatura biomédica do MEDLINE, periódicos de ciências da vida e livros online; e Scielo: uma Biblioteca Eletrônica Científica Online contendo publicações eletrônicas com pesquisas científicas, artigos científicos, resumos, resenhas escritas por pessoas, pesquisadores e professores. Utilizando palavras-chaves como interleukin, COVID-19, citocinas.

Uma vasta revisão bibliográfica foi realizada em bancos de dados como PubMed e Scielo e gerou diversos artigos dos quais os mais relevantes foram selecionados. A grande maioria destes trabalhos são recentes, datando principalmente do ano de 2020.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia pelo SARS-CoV2, estudos têm sido realizados buscando aumentar o conhecimento sobre o vírus. Os principais sintomas e como se dá a transmissão da doença foram rapidamente identificados; entretanto, o entendimento do mecanismo de ação do vírus dentro do organismo humano e seus efeitos foram mais lentos. Várias pesquisas relacionam casos graves de COVID-19 com a interleucina 6, (SANTIAGO *et al.*, 2021; NADER; NADER; DELLALIBERA; DELLALIBERA-JOVILIANO, 2023; MAJIDPOOR MORTEZAEI, 2022; GUIRAO, *et al.*, 2020; COOMES, HAGHBAYAN, 2020).

3.1 INTERLEUCINA 6 E COVID-19

O termo covid longa ou covid prolongada é usado para descrever casos em que os sintomas persistem por mais de 4 semanas após a infecção causando diversas sequelas no indivíduo, como: fadiga, tosse persistente, dificuldade para respirar, perda do olfato ou paladar e dores de cabeça frequentes (FIOCRUZ, 202-) Qualquer paciente com COVID-19 pode desenvolver COVID-19 prolongado, independentemente da gravidade da infecção e da intensidade do tratamento recebido (FIOCRUZ, 202-; YIN *et al.*,2023)

Yin e colaboradores (2023), em uma meta-análise, observaram correlação entre aumento dos teores de IL-6 e a covid prolongada. Os estudos avaliados pelos autores citados consideram e atribuem 5,186 pg/ml como o valor médio de IL-6 em

pessoas saudáveis, enquanto em pessoas que tiveram a covid longa estes valores podem aumentar para 20,92 pg/ml (95% IC = 9,30–32,54 pg/ml, I²=100%, P<0.01). Indivíduos que desenvolveram COVID-19 grave tiveram níveis séricos de IL-6 quase três vezes mais altos do que aqueles com doença não complicada (BARROS *et al*, 2021 *apud* YIN *et al.*, 2023). Yin e colaboradores (2023) sugerem ainda o monitoramento da IL-6 como indicador de estágio inicial ou mesmo prever a covid prolongada.

Uma análise incluiu dez estudos onde sugeriram níveis altos de IL-6 em pacientes com COVID-19. Seis estudos contendo 1.302 pacientes compararam os níveis de interleucina 6 de pacientes críticos com síndrome respiratória, com os não graves. Resultados apresentaram IL-6 quase três vezes maior (2,90) nos pacientes com complicações (COOMES; HAGHBAYAN, 2020). No estudo de Liu *et al.*, 2020 *apud* COOMES; HAGHBAYAN, 2020, de 30 pacientes que tiveram níveis de interleucina 6 medidos antes e depois de serem submetidas a tratamento, 26 apresentaram diminuição desses níveis, ou seja, 86,6%, podendo possivelmente comprovar que essa citocina se eleva em pacientes infectados com o vírus. Os autores demonstraram que a tempestade de citocina, presente nos pacientes dos estudos, está relacionada a um agravamento considerável da doença. Os infectados podem desenvolver a Síndrome Respiratória Aguda Grave e possivelmente, irem a óbito. (COOMES; HAGHBAYAN, 2020).

É fato que a interleucina 6 é imprescindível para o sistema imunológico devido a seu papel na imunidade inata e adaptativa, participando da inflamação e processos infecciosos. Esta citocina é capaz de induzir a produção de proteínas de fase aguda: PCR (Proteína C Reativa), Complemento C3, fibrinogênio e hepcidina. A hepcidina bloqueia a ação da ferroportina que é um transportador de ferro, a ferroportina bloqueada pode causar uma condição chamada hipoferremia. Na hematopoiese há a diferenciação de células tronco, como por exemplo, as plaquetas, diferenciação de linfócitos B ativo em plasmócitos produtores de anticorpos, diferenciação de monócitos em macrófagos, diferenciação de células T CD4+ imaturas em efectoras e estimular a produção de linfócitos T CD8+. (KLAFKE, 2015). Em contrapartida, o excesso da interleucina 6 no organismo pode desencadear a tempestade de citocina, trazendo malefícios. A partir disso, estudos foram feitos sobre os níveis alto de Interleucina 6 em pacientes com COVID-19 e fármacos que inibissem a produção de

IL-6 (siltuximabe) e/ou inibissem o receptor IL-6R para aliviar a inflamação (tocilizumabe) (KANG *et. al.*, 2020).

3.2 VIA DE SINALIZAÇÃO

A via de sinalização JAK (Janus Kinase) é importantíssima para o sistema imunológico, pois, através dela citocinas com a IL-6 é ativada. Um gene chamado JAK2 produz as proteínas JAKS (JAK1, JAK2 e JAK3) que promovem o crescimento e proliferação das células sanguíneas. Essas proteínas estão presentes no citoplasma celular e fazem ligação com o meio extracelular, associadas a receptores de membrana. Os receptores CD130 e CD122 são comuns nesta via de sinalização e são receptores para Interleucina 6 e TNF, respectivamente (ARIADNE, 2012)

A IL-6 age nas células após se ligarem a receptores através da via de sinalização JAK/STAT. Inicialmente, na fase aguda, há a ativação da via clássica de sinalização através da ligação entre a IL-6 produzida e o seu receptor IL-6R, não funcional. Logo após, o conjunto IL-6/IL-6R se liga ao receptor CD130 ou GP130 presentes nos linfócitos T, que agora sendo funcional, ativa uma cascata de sinalização no interior da célula. As JAKs ativam a transcrição das proteínas STAT1 e STAT3 que se deslocam para o núcleo celular com o objetivo de induzir a transcrição de genes-alvo envolvidos no sistema imune da IL-6 que por fim determinará quais proteínas devem ser sintetizadas para suprir o sistema imunológico. A citocina IL-6 aumenta os níveis de proteína c reativa, no organismo, além de aumentar também os níveis de fibrinogênio e trombopoitina. Não é regra todas as células apresentarem o receptor IL-6R em sua superfície, sendo possível assim, encontrá-lo em sua forma circulante, quando o IL-6 está em forma circulante solúvel sIL-6R, a via de sinalização a ser utilizada será a de transinalização, esta é ativada na fase crônica e está envolvida na inflamação, alergia, indução a febre, entre outros. A IL-6 se liga a sIL-6R e ocorre o mesmo processo citado anteriormente. Encontra-se ainda, uma última via de sinalização para a interleucina 6, se trata da Via de Transapresentação, que consiste justamente da apresentação do complexo IL-6/IL-6R ancorados na membrana de células dendríticas, ao receptor GP130 presente nos linfócitos T. (MARTINSSACILOTTO, 2021; MONTAZERSAHEB *et al.*, 2022; GREBENCIUCOVA; VANHAERENTS, 2023).

3.3 USO DO TOCILIZUMABE

A doença covid-19 pode se tornar crítica em algumas pessoas, necessitando do uso de ventilação mecânica devido a saturação baixa (hipóxia). Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, o que significa que sua produção é feita em laboratório. Este medicamento tem como mecanismo de ação inibir os receptores de interleucina 6 – IL-6R e sIL-6R bloqueando sua ação quando esta está em níveis altos, se tornando prejudicial à saúde. Em meados de 1990, o tocilizumabe foi usado em um paciente com doença de Castleman, condição linfoproliferativa com sintomas inflamatórios. Observaram redução da febre, normalização dos níveis de proteína C reativa (PCR) e aumento dos níveis de hemoglobina após tratamento com bloqueador de IL6. Um ensaio clínico de fase II com 30 pacientes confirmou a eficácia do tocilizumabe na doença de Castleman, normalizando diversos marcadores, incluindo PCR, amiloide A sérica, hemoglobina, albumina, IgG e colesterol. (GREBENCIUCOVA; VANHAERENTS, 2023). O Tocilizumabe também foi utilizado no tratamento de outras doenças inflamatórias como artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil sistêmica, neuromielite óptica e arterite de células gigantes, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2022).

O Grupo Colaborativo RECOVERY publicou um estudo randomizado onde realizaram testes com infectados por COVID-19 a fim de demonstrar a eficácia do medicamento Tocilizumabe. Entre abril de 2020 a janeiro de 2021, 4.116 adultos que estavam hospitalizados com COVID-19 do Reino Unido foram selecionados. Estes adultos em estudo, constaram hipóxia e alto fator de PCR, onde um grupo recebeu tratamento com tocilizumabe, em doses que variaram de 400mg a 800mg dependendo do peso e o outro grupo tratou apenas com tratamento usual para COVID-19 como corticoides. Visualizaram-se resultados positivos a partir dos seguintes dados: de 2.022 pacientes tratados com tocilizumabe, 30,7% foram a óbito em 28 dias, enquanto 34,8% de 2.094 pacientes tratados com cuidados, também vieram a óbito em 28 dias. Tiveram probabilidade de receberem alta hospitalar 57% e 50%, respectivamente. Na randomização, 562 (14%) de 4.116 pacientes estavam recebendo ventilação mecânica invasiva, 1.686 (41%) de 4.116 estavam recebendo suporte respiratório não invasivo (incluindo oxigênio nasal de alto fluxo, pressão positiva contínua nas vias aéreas e ventilação não invasiva) e 1868 (45%) de 4.116 não estavam recebendo

suporte respiratório além da oxigenoterapia simples. Comprovaram assim, a eficácia do anticorpo monoclonal, Tocilizumabe. (ABANI, *et al.*,2021)

Devido aos sintomas graves da COVID-19 incluírem insuficiência respiratória e morte, se tornou prioridade desvendar tratamentos eficazes e rápidos para a doença. Após estudos mostrarem que a hiperinflação desencadeada nesta doença, é causada pela elevada onda da interleucina 6 no organismo humano, os autores buscam compreender os benefícios de fármacos que agem como inibidores dessa citocina. Thamaraiyah *et al.*, (2021), em uma meta análise, buscaram analisar o uso do tocilizumabe e sarilumabe em pacientes graves infectados pelo SARScoV2. Analisaram nove estudos clínicos randomizados, incluindo o RECOVERY, sendo que do total dos estudos, sete utilizaram o tocilizumabe como inibidor de IL-6. Os autores apoiam o uso do tocilizumabe em pacientes graves e hospitalizados por COVID-19 influenciados pelo estudo RECOVERY (THAMARAIYAH *et al.*, 2021).

Em um menor estudo, GUIRAO *et al.*, (2020) analisaram os níveis de IL-6 no sangue de cinquenta pacientes positivos para COVID-19 e com pneumonia, em abril de 2020, correlacionando com a gravidade da doença, se necessitaram de ventilação mecânica e se foram a óbito. Partindo do ponto de que esta citocina pró inflamatória é um biomarcador muito útil para casos mais graves da doença, definiram como corte para IL6 valores a partir de 35pg/ml onde foi possível observar o aumento do nível de IL6 tanto para admissão na UTI quanto à mortalidade. Ainda nesse estudo, de um total de 50 pacientes, 27 foram tratados com tocilizumabe, visto que estavam com níveis altos de IL-6 no sangue e sintomas graves. Os seguintes grupos de risco foram analisados: a) risco baixo ou leve: 10 pacientes; b) risco moderado: 34 pacientes; e c) risco grave: 6 pacientes. Como resultado, observaram que 8 dos 50 pacientes, necessitaram de intubação na unidade de terapia intensiva, enquanto os outros 42 não necessitaram de intubação e foram tratados somente com oxigenoterapia. Do total de 50 pacientes, 14 vieram a óbito. Consideraram no estudo, valores de interleucina 6 para pessoas saudáveis <7 ng/ML. 27 dos 50 pacientes receberam tratamento com tocilizumabe além do tratamento padrão. Porém, devido à alta gravidade e muitos com pneumonia grave, 8, dos 27 tratados, morreram (Guirao *et al.*, 2020). O TCZ parece ser uma opção de tratamento eficaz em pacientes infectados pelo SARScoV2 (LUO *et al.*, 2020).

Marko e Pawlliczak (2023) utilizaram estudos sobre alguns tratamentos para COVID-19, incluindo os princípios ativos: anakinra, baricitinibe,

casirivimabe/imdevimabe, ivermectina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, sarilumabe, sotrovimabe e tocilizumabe. Uma meta-análise específica para tocilizumabe mostrou resultados estatisticamente significativos. Para a mortalidade, houve menos eventos de morte no grupo tocilizumabe em comparação com o grupo controle, com um Risco Relativo (RR) de 0,87 [IC 95% 0,80, 0,95], $p = 0,002$. Para a necessidade de ventilação mecânica, o grupo tocilizumabe também teve resultados desenvolvidos, com um RR de 0,78 [IC 95% 0,68, 0,89], $p = 0,0004$. Resultados detalhados também foram divulgados para o número de pacientes que receberam alta hospitalar, com um RR de 1,13 [IC 95% 1,07, 1,20], $p < 0,00001$. A análise indicou consistência nos resultados, com baixa heterogeneidade entre os estudos (MARKO; PAWLICZAK, 2023).

O vírus causador da COVID-19 pode acarretar sérios problemas de saúde como pneumonia, insuficiência respiratória, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), hipercoagulabilidade ou choque séptico, sendo necessário a hospitalização para tratamento. A partir disso, WEI Q. *et al.*, 2021 demonstraram em revisão sistemática que o tocilizumabe está associado a um menor risco de mortalidade, especialmente em casos críticos e necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19.

Os resultados dispostos destes autores se mostraram positivos:

- **Grupo Tocilizumabe x Grupo Controle:** A análise agrupada mostrou uma diferença significativa entre o grupo que recebeu tocilizumabe e o grupo controle. No grupo tocilizumabe, a taxa de mortalidade geral foi de 22,8% enquanto no grupo controle foi de 33,8%.
- **Razão de probabilidade (OR):** O Odds Ratio (OR) é uma medida de associação entre os grupos. Neste estudo, o OR foi de 0,70, indicando que há uma redução de 30% no odds de mortalidade no grupo tocilizumabe em comparação com o grupo controle.
- **Intervalo de Confiança (IC):** O intervalo de confiança de 95% (IC) para o OR é de 0,54 a 0,90. Isso significa que, com 95% de confiança, o verdadeiro efeito do tocilizumabe na mortalidade está entre 0,54 e 0,90.
- **Valor de P:** O valor de p é 0,007, o que é menor que 0,05. Isso sugere que os resultados são estatisticamente significativos, indicando uma diferença real entre os grupos.

Com base nos resultados, há uma sugestão de eficácia do tratamento com tocilizumabe para pacientes com COVID-19, pois a taxa de mortalidade no grupo tocilizumabe é significativamente menor em comparação com o grupo controle (WEI *et al.*, 2021).

De acordo com o Brasil Manejo Coronavírus (2023), o tocilizumabe é indicado em casos em que a PCR (Proteína C Reativa) se mostre superior a 75 mg/L; seja confirmado que o paciente não esteja passando por infecções fúngicas e/ou bacterianas; em que haja piora do quadro nas últimas 48 horas, avançando de ar ambiente para máscara de oxigênio, excluindo asma e congestão, e evoluindo para máscara reinalante (bolsa 100%), cateter de alto fluxo > 30 litros por minuto, FiO₂ > 40%, ou necessidade de ventilação mecânica. Contraindicado em paciente com respiração normal em ar ambiente; paciente com mais de 48 horas do cateter de alto fluxo > 30 litros por minuto, Fio₂ > 40% ou ventilação mecânica ou pacientes crônicos em ventilação mecânica; infecção bacteriana ou fúngica e/ou cultura de qualquer sítio positiva; TGO ou TGP acima do que 5 vezes o limite superior da normalidade; risco ou evidência de perfuração intestinal. Os efeitos colaterais mais comuns em relação ao uso do tocilizumabe são: reação anafilática à infusão da droga; hipertensão arterial nas primeiras 24 horas; cefaleia; trombocitopenia; insuficiência hepática; insuficiência renal; aumento colesterol e frações. A dose desse medicamento é única de 8mg/kg, sendo 800mg a dose máxima permitida (ALBERT EINSTEIN, 2023).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto da doença foi profundo, gerando desafios significativos para sistemas de saúde e comunidades em todo o mundo. A comunidade científica e os esforços globais têm buscado compreender e controlar a propagação do vírus, desenvolvendo vacinas e explorando tratamentos, mas a COVID-19 destaca a vulnerabilidade global, as ameaças pandêmicas e a necessidade contínua de preparação e cooperação internacional em saúde. Os estudos sobre as primeiras vacinas contra o SARS-CoV2 tiveram início em 2020 e assim já receberam autorização para uso emergencial em alguns países europeus e nos Estados Unidos.

A pandemia destacou a importância da colaboração internacional, da pesquisa médica ágil e da resposta eficaz em saúde pública para enfrentar desafios de escala global. O impacto da COVID-19 continua a moldar a sociedade,

influenciando práticas de saúde, padrões de trabalho e conscientização sobre preparação para emergências. A importância de novos estudos se dá pelo fato de que, a doença é recente e ainda pouco se sabe acerca da mesma. Após compreender a relação da Interleucina 6 a COVID-19, será possível desenvolver tratamentos eficazes que diminuam os sintomas graves da doença.

Durante a pandemia, diversos tratamentos, como antivirais, inibidores de JAK, inibidores de interleucina 6, plasma convalescente, dexametasona e hidroxicloroquina foram utilizados, com diferentes vantagens e desvantagens, visando o vírus ou o hospedeiro, salvando vidas antes da criação de vacinas eficazes. Porém alguns desses tratamentos apresentaram falhas ou controvérsias. Os medicamentos cloroquina/hidroxicloroquina – desenvolvidos como antimaláricos e utilizados também no tratamento de doenças autoimunes, Lopinavir/Ritonavir (antirretrovirais), Ivermectina (antiparasitário), Anakinra (antagonista do receptor da interleucina-1), bamlanivimab e etesevimabe (anticorpos monoclonais), corticoide inalatório e plasma convalescente foram contraindicados, de acordo com a atualização do Manejo Clínico para COVID-19. Terapias combinadas, como o Tocilizumabe e alguns antivirais, mostraram vantagens. Os inibidores JAK parecem promissores para pesquisas futuras, enquanto o impacto dos esteroides ainda não está claro. Embora as vacinas ajudem a conter a COVID-19, é crucial preparar-se para futuras pandemias com tratamentos eficazes para os sintomas, já que é impossível prever pandemias futuras com antecedência. Mais esforços são necessários no desenvolvimento desses tratamentos para a doença.

O tocilizumabe atua inibindo a interleucina-6 (IL-6), uma citocina envolvida nas respostas inflamatórias. Em alguns casos, a administração desse medicamento pode ajudar a modular a resposta imune e reduzir complicações graves. O uso do tocilizumabe no tratamento da COVID-19 é complexo e sujeita a atualizações à medida que novas pesquisas são conduzidas. Os estudos clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes com a doença. No entanto, é importante notar que a pesquisa e as orientações médicas podem mudar com o tempo à medida que novos estudos sejam desenvolvidos e mais dados se tornem disponíveis.

REFERÊNCIAS

- ABANI, Obbina; ABBAS, Ali; ABBAS, Fátima; ABBAS, Mustafa; ABBASI, Sadia; ABBASS, Hakam; ABBOTT, Alfie; ABDALLAH, Nabeel; ABDELAZIZ, Ashraf; ABDELFATTAH, Mohamed. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 397, n. 10285, p. 1637-1645, maio de 2021. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00676-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00676-0). Acesso em: 11 nov. 2023.
- ANTONIO, Maria Vitória do Nascimento; IMPERADOR, Carlos Henrique L; ESPREAFICO JUNIOR, Claiver Renato; CHIN, Chung Man; BOSQUESI, Priscila Longhin. Tempestade de citocinas na COVID-19. **Ulakes Journal Of Medicine.**, [s. l], v. 0, n. 0, p. 31-40, 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/255-Texto%20do%20Artigo-816-1-10-20200720-1.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2022
- BARARDI, Célia Regina Monte; CAROBREZ, Sonia Gonçalves; PINTO, Aguinaldo Roberto. **Imunologia**. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1-179, 2010. Disponível em: <https://uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Imunologia.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2022
- BORGES, Alessandra Abel; SUZUKAWA2, Andreia A.; ZANLUCA, Camila; SANTOS, Claudia N. Duarte dos. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. **Construção de Conhecimento no Curso da Pandemia de Covid-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais**, Salvador, v. 1, p. 1-21, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.9771/9786556300443.002>. Acesso em: 08 nov. 2022
- BRITO, Sávio Breno Pires; BRAGA, Isaque Oliveira; CUNHA, Carolina Coelho; PALÁCIO, Maria Augusta Vasconcelos; TAKENAMI, Iukary. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século xxi. **Vigilância Sanitária em Debate**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 54-63, 29 maio 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.22239/2317-269x.01531>. Acesso em: 08 nov. 2022.
- COOMES, Eric A.; HAGHBAYAN, Hourmazd. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. **Reviews In Medical Virology**, [S. L], v. 30, n. 6, p. 1-9, 26 ago. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2141>. Acesso em: 10 agosto 2023
- CRUVINEL, Wilson de Melo; MESQUITA JÚNIOR, Danilo; ARAËJO, Júlio Antônio Pereira; CATELAN, Tânia Tieko Takao; SOUZA, Alexandre Wagner Silva de; SILVA, Neusa Pereira da; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Sistema imunitário: parte i. fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 434-447, ago. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042010000400008> . Acesso em: 08 nov. 2022
- GHOSN, Lina; CHAIMANI, Anna; EVRENOGLOU, Theodoros; DAVIDSON, Maurícia; GRAÑA, Carolina; SCHMUCKER, Christine; BOLLIG, Claudia; HENSCHKE, Nicholas; SGUASSERO, Yanina; NEJSTGAARD, Camilla Hansen.

Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2021, n. 3, p. 1-54, 18 mar. 2021. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013881> . Acesso em: 08 nov. 2022

GREBENCIUCOVA, Elena; VANHAERENTS, Stephen. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. **Frontiers in immunology**, v. 14, p.1255533,2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255533>. Acesso em: 03 set. 2023

GUIRAO, Jose J.; CABRERA, Carmen M.; JIMÉNEZ, Natalia; RINCÓN, Laura; URRÁ, José M. High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. **Molecular Immunology**, [S.L.], v. 128, p. 64-68, dez. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2020.10.006>. Acesso em: 05 nov. 2023

HEILINGLOH, Christiane Silke; AUFDERHORST, Ulrich Wilhelm; SCHIPPER, Leonie; DITTMER, Ulf; WITZKE, Oliver; YANG, Dongliang; ZHENG, Xin; SUTTER, Kathrin; TRILLING, Mirko; ALT, Mira. Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. **American Journal Of Infection Control**, [S.L.], v. 48, n. 10, p. 1273-1275, out. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.031>. Acesso em: 08 nov. 2022.

KLAFKE, Karina. Determinação do papel das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-8 na proliferação, resistência quimioterápica e invasão celular em glioblastoma humano. 2015. 60 f. Trabalho de conclusão de Curso. (Graduação em Biotecnologia com ênfase em Biotecnologia Molecular) Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Ufrgs), Porto Alegre, 2015. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/142178/000989233.pdf?sequence=1>. Acesso em: 08 nov. 2022

LIMA, Rossano Cabral. Distanciamento e isolamento social pela Covid-19 no Brasil: impactos na saúde mental. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 1-9, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-73312020300214>. Acesso em: 08 nov. 2022

LOURENÇO, A.L; MENDES, C.D.S; WEID.I.V.D; FERRAZ.L.G; CHEDID.N.G.B; CARESTIATO.T. **Tocilizumabe e Sarilumabe: anticorpos inibidores de IL-6, seu papel no tratamento da COVID-19 e pedidos de patentes depositados no INP**. Brasília: Ministério da Economia, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Textos/Estudo6MAbsrevisado20072020.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2022

MARKO, Monika; PAWLICZAK, Rafat. Assessment of the available therapeutic approaches for severe COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 17114, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44463-2> Acesso em: 23 agosto 2023

MARTÍNEZ, Alfredo Córdova; ALVAREZ-MON, Melchor. O sistema imunológico (II): importância dos imunomoduladores na recuperação do desportista. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 159-166, ago. 1999. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-86921999000400008>. Acesso em: 08 nov. 2022

MARTINS, Lucas Victória de Oliveira; SACILOTTO, Nathália de Carvalho. Interleucina-6. **Revista Paulista de Reumatologia**, [S. L.], n. 2021-203, p. 12-21, 30 set. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.46833/reumatologiasp.2021.20.3.12-21>. Acesso em: 10 out. 2023.

MOURA, H. V; POMERANTZEFF, P. M. A; GOMES, W. J. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, São Paulo, v.16, n.4, p. 376-387, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/W6P3hWkBWdfyFjbKbBFwvPP/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 08 nov. 2022

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia De Janeway**. Porto Alegre: Artmed,.8ed , 2014.

OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de; SAKATA, Rioko Kimiko; ISSY, Adriana Machado; GEROLA, Luis Roberto; SALOMÃO, Reynaldo. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 61, n. 2, p. 260-265, abr. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-70942011000200014>. Acesso em: 08 nov. 2022

NADER, Tufik Oliveira; NADER, Tarik Oliveira; DELLALIBERA, Edileine; DELLALIBERA-JOVILIANO, Renata. Covid-19: o papel das citocinas il-1, il-6 e tnf- α na resposta inflamatória. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 225-256, 4 jan. 2023. South Florida. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n1-021>. Acesso em: 02 nov. 2023

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa sobre Covid-19. [S. I.]: Organização Mundial de Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 08 nov. 2022.

SILVA, Mayra Santos da; OLIVEIRA, Amanda Candida da Rocha; OLIVEIRA, Thalita Mázala de; AZEVEDO, Mariana de Almeida. Citocinas. **Acta Msm**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 4, p. 1-8, jun. 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/Bianca%20Rodrigues/Downloads/admin,+Citocinas.pdf>. Acesso em 02 out. 2023

SOUZA, William Marciel de; BUSS, Lewis Fletcher; CÂNDIDO, Darlan da Silva; CARRERA, Jean-Paul; LI, Sabrina; ZAREBSKI, Alexander E.; PEREIRA, Rafael Henrique Moraes; PRETE, Carlos A.; SOUZA-SANTOS, Andreza Aruska de; PARAG, Kris V.. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, [S.L.], v. 4, n. 8, p. 856-865, 31 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>. Acesso em: 08 nov. 2022

STEPHENS, Richard; ATKINS, John; KINGSTON, Andrew. Swearing as a response to pain. **Neuroreport**, [S.L.], v. 20, n. 12, p. 1056-1060, 5 ago. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/wnr.0b013e32832e64b1>. Acesso em: 08 nov. 2022

THARMARAJAH, Emmanuel; BUAZON, April; PATEL, Vishit; HANNAH, Jennifer R.; ADAS, Maryam; ALLEN, Victoria B.; BECHMAN, Katie; CLARKE, Benjamin D.; NAGRA, Deepak; NORTON, Sam. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. **Journal Of Infection**, [S.L.], v. 82, n. 5, p. 178-185, maio de 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.03.008>. Acesso em: 20 out. 2023.

UZUNIAN, Armênio. Coronavírus SARS-CoV-2 and Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 0, n. 0, p. 1-5, set 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>. Acesso em: 08 nov. 2022

WEI, Qiu; LIN, Hua; WEI, Rong-Guo; CHEN, Nian; HE, Fan; ZOU, Dong-Hua; WEI, Jin-Ru. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Infectious diseases of poverty**, v. 10, n.1, p.71.2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00857-w>. Acesso em: 10 set. 2023

YIN, Jing Xian; AGBANA, Yannick, Lluther; SUN, Zhi, Shan; FEI, Si, Wei; ZHAO, Han, Qing; ZHOU, Xiao, Nong; CHEN, Jun, Hu. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Infect Dis Poverty**, [S. L.], v. 12, n. 43, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01086-z>. Acesso em: 10 ago. 2023.