

## Tempestade de citocinas na COVID-19

Maria Vitória do Nascimento Antonio<sup>1</sup>, Carlos Henrique L Imperador<sup>1</sup>, Claiver Renato Espreafico Junior<sup>1</sup>, Chung Man Chin<sup>1,2</sup>, Priscila Longhin Bosquesi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CEPAM - Centro de Pesquisa Avançada em Medicina da UNILAGO, Faculdade de Medicina - UNILAGO, União das Faculdades dos Grandes Lagos, SJRP, SP; <sup>2</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, Araraquara, SP.

[autor correspondente PLB priscila.bosquesi@unesp.br]

### RESUMO

O termo tempestade de citocinas vem sendo muito utilizado na COVID-19, para definir a resposta inflamatória exacerbada provocada pela infecção pelo SARS-CoV-2. Este trabalho tem como objetivo revisar sobre as citocinas inflamatórias envolvidas neste processo, bem como os fármacos corticoides, e anticorpos monoclonais em uso e em pesquisa clínica para o tratamento da COVID-19 incluindo dexametasona e tocilizumabe,

**Palavras-chave:** COVID-19, SARS-CoV-2, tempestade de citocinas, dexametasona, tocilizumabe, corticoides, anticorpos monoclonais

### ABSTRACT

The term cytokine storm has been widely used in COVID-19, to define the exacerbated inflammatory response caused by infection by SARS-CoV-2. This work aims to review the inflammatory cytokines involved in this process, as well as the corticosteroids and monoclonal antibodies drugs in use and in clinical research for the treatment of COVID-19, including dexamethasone and tocilizumab.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, cytokines storm, dexamethasone, tocilizumab, corticoids, monoclonal antibodies

### INTRODUÇÃO

O termo tempestade de citocinas, do inglês “storm of cytokines”, foi utilizado para definir a resposta explosiva, hiperativa e descontrolada do sistema imune decorrente à infecção do SARS-CoV-2, provocando as manifestações severas do paciente. Este termo tornou-se popular para tanto em publicações científicas como para a mídia e população em geral no Covid-19, apesar de ser condição que pode ocorrer em outras doenças infecciosas e não infecciosas, como por exemplo, no caso de

infecção por influenza aviária H5N1, em 2005.<sup>1; 2; 3</sup>

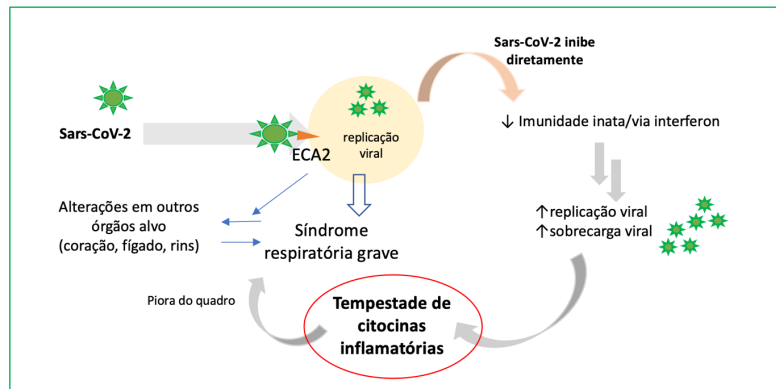
Vários trabalhos demonstram que o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (interferon gama, interleucinas IL-1B, IL-6, IL-12) e das quimiocinas CXCL10 e CL12, sugeriram a ativação da Thelper-1 (Th1) e estão associadas com o processo de inflamação pulmonar em pacientes com SARS-CoV-1 e também na Mers-CoV.<sup>4</sup>

O conceito de tempestade de citocinas foi observado após pacientes com COVID-19 em

casos mais severos que necessitavam de internação na UTI (unidade de terapia intensiva), apresentavam altos níveis de CXCL10, CCL2 e TNF alfa, quando comparado com aqueles pacientes sem esta necessidade. Além disso, pacientes com a infecção por SARS-CoV 2, diferentemente da infecção por SARS-CoV 1, ocorre, também, um aumento de citocinas orientadas por imunidade à Th2 por secreção, com IL-4 e IL-10 (interleucinas anti-inflamatórias).<sup>5</sup>

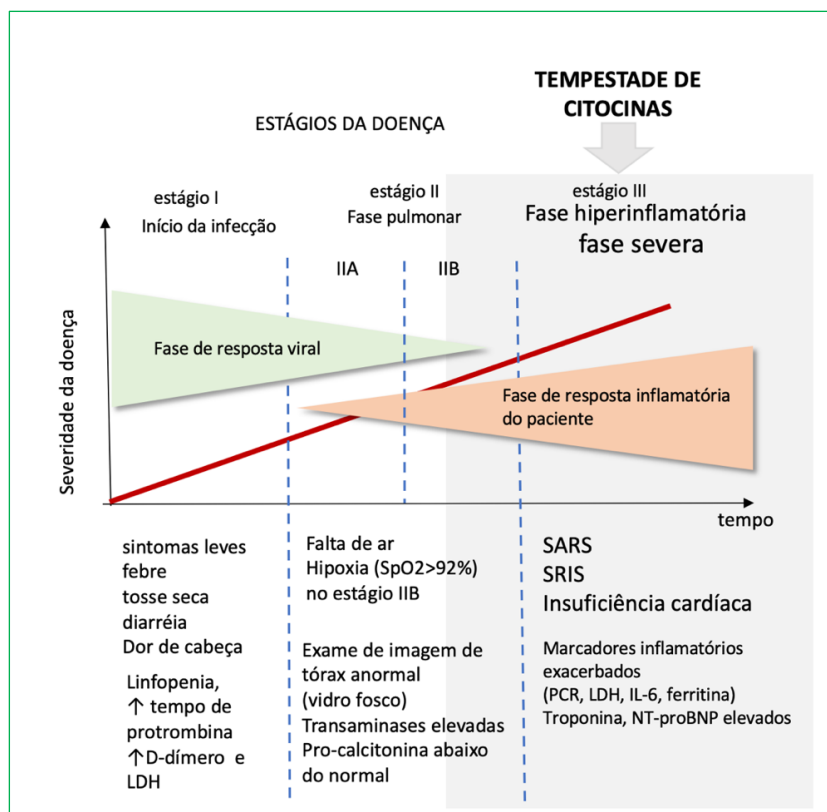
Assim, como numa balança desequilibrada, a liberação, pelas células efetoras imunológicas

inflamatórias (IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  e quimiocinas (CXCL10, CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL5), precipita e sustenta uma resposta de processo inflamatório agressivo e aberrante, causando a síndrome da angústia respiratória grave (SARG), também chamado de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome do desconforto respiratório grave (SDRG), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou *severe acute respiratory syndrome* (SARS), falência múltipla dos órgãos, levando a um desfecho fatal,<sup>6</sup> como mostra as figuras 1 e 2



**FIGURA 1. Infecção pelo SARS-CoV-2 e produção da tempestade de citocinas.**

O vírus funde-se na célula hospedeira pelo reconhecimento do receptor ECA2, o qual libera seu material genético para replicação viral. Durante este processo, o vírus inibe a imunidade inata via interferon, aumentando a carga viral, o que provoca a tempestade de citocinas, agravando o estado geral do paciente



**FIGURA 2. Fases da infecção por SARS-CoV-2.**

Estágio I, leve, início dos sintomas. Estágio II, dividido em duas, IIA e IIB, este último, paciente com hipóxia e exame de imagem anormal, com início da tempestade de citocinas, culminando no Estágio III, forma severa. SARS (ou SARG, síndrome aguda respiratória grave); SRIS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica).<sup>7</sup>

A seguir serão apresentados, os principais componentes da tempestade de citocinas:

## INTERFERONS

Interferons (IFN) são uma família de citocinas com papel central na imunidade inata direcionada a vírus, liga receptores específicos e resulta na expressão de genes que codificam proteínas com propriedades antivirais ou imunomoduladoras. Essa sequência de eventos apoiou o uso terapêutico de IFN em algumas doenças virais, como hepatite crônica, mas também em condições não virais, incluindo leucemia e linfoma, melanoma e esclerose múltipla.<sup>8;9</sup>

## FATOR DE NECROSE TUMORAL

Fator de necrose tumoral (TNF alfa), é uma citocina pirogênica, o qual é liberado por células imunes na fase aguda da inflamação ou infecção. É produzido principalmente por macrófagos ativados, porém outras células como linfócitos ou monócitos, através, principalmente pela presença de lipopolissacarídeos das membranas de bactérias. É uma citocina central em doenças virais, e é associado com certas doenças inflamatórias crônicas e autoimunes.<sup>10</sup>

## FATORES ESTIMULADORES DE COLONIA

Fatores estimuladores de colônia (CSF), são proteínas associadas com condições inflamatórias e são componentes de uma cascata de amplificação que finalmente aumenta a produção de citocinas pelos macrófagos nos sítios inflamatórios, e esse efeito perpetua a reação inflamatória.<sup>11</sup>

## INTERLEUCINAS

Interleucinas são uma família de citocinas envolvidas na diferenciação e ativação das células imunes. Elas mediam o tráfego de células imunes para o sítio de infecção,

induzem o aumento da sinalização de fase aguda, ativam células epiteliais e mediam a produção de citocinas secundárias.<sup>12</sup> Entre elas, a interleucina-6 (IL-6) apresenta um envolvimento maior na tempestade de citocinas induzida pelo coronavírus. IL-6 é envolvida crucialmente na inflamação aguda devido ao seu papel em regular a resposta a fase aguda.<sup>12</sup> É produzida por quase todas as células do estroma e linfócitos B, linfócitos T, macrófagos, monócitos, células dendríticas, mastócitos e outras células não linfocíticas, como os fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, células mesangiais glomerulares e células tumorais.<sup>13</sup> A produção dessa citocina é aumentada pela IL-1 $\beta$  e pelo TNF alfa.<sup>14</sup> IL-6 pode também ser responsável pela ativação das células “T- helper-17” (TH17) na interação célula dendrítica célula T.<sup>15</sup> Nos pacientes afetados pela COVID-19, uma alta ativação das células TH17 pode resultar do aumento da produção de IL-6 pelo sistema imune. IL-6 desempenha um papel fundamental na patogênese da tempestade de citocinas devido a suas propriedades pleiotrópicas. Vários estudos mostraram que os níveis séricos de IL-6 estão aumentados em pacientes de COVID-19 e que seus níveis circulantes estão relacionados positivamente com a severidade da doença.<sup>15; 16; 17</sup> Por essa razão, níveis séricos elevados de IL-6 foram sugeridos como preditores da severidade da doença.<sup>18; 19</sup> Em modelos animais da infecção por SARS-CoV, a inibição do fator de transcrição da IL-6 e sua produção, são associadas à redução da mortalidade.<sup>20</sup>

## QUIMIOCINAS

Quimiocinas são pequenas moléculas com um importante papel nas doenças inflamatórias. Elas atuam recrutando células inflamatórias para migrar do espaço intravascular através do endotélio e do epitélio para o sítio de inflamação, de acordo com o gradiente de quimiocinas.<sup>21</sup> O papel de uma quimiocina específica, CXCL10 (previamente referida como proteína induzível por interferon-gama de 10 kDa ou IP-10), foi destacado na SDRA em ambos os modelos experimentais e em

pacientes. Em um modelo de rato com SDRA induzida por IL-2, uma regulação positiva do mRNA do mob-1 análogo de CXCL10 foi observada no início da lesão pulmonar.<sup>22</sup> Vários estudos demonstraram que a injeção intratraqueal de mob-1 em camundongos induziu a migração pulmonar de leucócitos no espaço alveolar, com recrutamento massivo de neutrófilos, especialmente monócitos. Esse evento foi rapidamente seguido por lesão microvascular e edema pulmonar típico de SDRA.<sup>23; 24</sup> A sinalização de CXCL10 parece ser um fator crítico para o início da SDRA, como demonstrado em modelos de camundongo com SDRA induzida por aspiração ácida ou por infecção viral (com o vírus influenza H5N1).

Ichikawa e colaboradores<sup>25</sup>, demonstraram que ratos selvagens que desenvolvem SDRA apresentam níveis elevados de CXCL10 majoritariamente devido ao aumento da secreção por infiltração de neutrófilos, que induzem um mecanismo de alça autocrina na quimiotaxia de neutrófilos inflamados, levando à inflamação pulmonar fulminante. Pelo contrário, CXCL10 e/ou seus receptores CXCR3 mostraram uma redução na severidade de lesões pulmonares e aumento da sobrevivência em ratos, em resposta a ambas lesões, viral ou não viral.<sup>26</sup> Além disso, a expressão de CXCL10 nos pulmões encontrava-se com uma regulação significativamente ascendente depois da indução de SDRA com lipopolissacarídeo (LPS) em um modelo de lesão pulmonar de ratos, e a neutralização de CXCL10 com anticorpo antiCXCL10 levando a melhoria das lesões pulmonares<sup>27</sup>. O CXCL8 (IL-8) é outra quimiocina considerada como potencial biomarcador prognóstico para o curso clínico de SDRA<sup>28</sup>. Elevados níveis de CXCL8 foram encontrados no plasma<sup>28; 29; 30; 31</sup>, e no líquido de lavagem bronco-alveolar<sup>32; 33; 34</sup>, de pacientes com SDRA. Um papel direto do CXCL8 na progressão de SDRA foi provado em modelos de coelho com SDRA induzida por ácido, levando a um aumento de 10 vezes nos níveis de CXCL8 no líquido alveolar.

Embora as quimiocinas estejam intimamente envolvidas com a regulação e a manutenção de respostas imunes, seu papel no início da

tempestade de citocinas induzida pelo coronavírus ainda é pouco investigada.

## CORTICOSTERÓIDES E ANTICORPOS MONOCLONAIS

Até o momento (08 de julho de 2020) não existe terapia antiviral ou imunomodulatória comprovada para o COVID-19. A progressão da doença, associada à resposta pró-inflamatória do hospedeiro, levou os pesquisadores de um Sistema de Saúde Multicêntrico em Michigan a examinar o papel da terapia precoce com corticosteróides em pacientes com COVID-19 moderado a grave. Raef Fadel e colaboradores (2020) realizaram um estudo com 213 pacientes no período entre 12 a 27 de março de 2020. O estudo envolveu a administração precoce e um tratamento de curta duração com metilprednisolona na dosagem de 0,5 a 1 mg/kg/dia dividida em duas doses intravenosas, por 3 dias. O estudo incluiu pacientes adultos com COVID-19 moderado a grave confirmado. Todos os pacientes tiveram pelo menos 14 dias de acompanhamento. Foram analisados 213 pacientes, 81 (38%) que receberam o tratamento padrão e 132 (62%) que receberam administração precoce de corticosteróides. Os autores concluíram que o uso precoce e de curta duração com metilprednisolona, em pacientes com COVID-19 moderado a grave, pode impedir a progressão da doença e melhorar os resultados clínicos.<sup>35</sup>

Um estudo coorte prospectivo realizado na Grécia no período de 19 de março à 24 de abril de 2020 descreve um relato de caso com seis pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 e que receberam corticosteróides de forma precoce e por um curto período de tempo. Todos os pacientes desenvolveram hipóxia grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300mmHg), apresentavam febre, tosse e dispneia leve ao esforço e infiltrados pulmonares após vários dias do início dos sintomas com mediana 7,8 dias (variação de 6 a 12 dias) e hipoxemia na admissão, mediana PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 190mmHg (variação de 113-252 mmHg) ou desenvolveu ao longo da hospitalização com mediana de 1,5

dias desde a admissão (intervalo de 0 a 3 dias), configurando a síndrome respiratória aguda grave (SRAG).<sup>36</sup>

Os pacientes receberam tratamento de acordo com o protocolo local (combinação de azitromicina, hidroxicloroquina, beta-lactâmico, profilaxia com heparina de baixo peso molecular e oxigenoterapia). Um paciente também apresentou teste positivo para Influenza e recebeu oseltamivir, enquanto quatro pacientes não receberam hidroxicloroquina devido à deficiência confirmada de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). O tratamento com corticosteróides (metilprednisolona; 125 mg uma vez ao dia) foi iniciado logo após hipoxemia e a evidência de tempestade de citocinas.<sup>36</sup>

Após 48 horas do uso de metilprednisolona nos seis pacientes, houve diminuição da febre e alívio da dispneia e no terceiro dia após o início de tratamento, quatro pacientes apresentaram redução dos valores de marcadores inflamatórios e o uso de metilprednisolona foi descontinuado. Em dois pacientes o curso do tratamento continuou por 5 dias, sendo que no dia 5 houve diminuição dos marcadores inflamatórios. O estudo demonstra ainda que em todos os pacientes a oxigenação melhorou gradualmente e evitou o uso de ventilação mecânica, além disso, a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) foi resolvida em 11,8 dias (mediana), a depuração viral foi alcançada em 4 pacientes em 17,2 dias (mediana) e todos os pacientes receberam alta do hospital em 16,8 dias (mediana). Os autores concluem que a administração precoce de corticosteróides de curta duração melhora o resultado clínico de pacientes com pneumonia grave por COVID-19.<sup>36</sup>

Em 16 de junho de 2020, foi divulgado um estudo clínico randomizado e controlado realizado no Reino Unido, no qual o corticóide dexametasona demonstrou ser o primeiro fármaco a reduzir as mortes pelo coronavírus, cerca de um terço, nos pacientes que usavam ventiladores. Segundo Kenneth Baillie, médico intensivista da Universidade de Edimburgo e integrante do estudo RECOVERY, o resultado foi surpreendente com enorme impacto global.

O estudo RECOVERY, lançado em março de 2020, é um dos maiores ensaios clínicos randomizados e controlados do mundo que avalia tratamentos potenciais para o coronavírus.<sup>37</sup>

O estudo envolveu 2.100 participantes que receberam dexametasona em uma dose baixa ou moderada de seis miligramas por dia durante dez dias, comparados com cerca de 4.300 participantes que receberam tratamento padrão para infecção por coronavírus.<sup>37</sup>

O efeito da dexametasona foi mais marcante entre os pacientes gravemente enfermos e que estavam recebendo ventilação mecânica. Aqueles que estavam em oxigenoterapia, mas não usavam ventiladores, também tiveram melhora, onde o risco de morte foi reduzido em 20%. O corticóide não apresentou efeito em pessoas com casos leves de COVID-19, aqueles que não receberam oxigênio ou ventilação.<sup>37</sup>

Logo após a divulgação dos resultados, o governo do Reino Unido anunciou que havia autorizado imediatamente o uso de dexametasona em pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitavam de oxigênio, incluindo aqueles em ventiladores.<sup>37</sup>

De acordo com Peter Horby, especialista em doenças infecciosas da Universidade de Oxford, Reino Unido, e um dos principais pesquisadores do estudo, o uso de esteróides no tratamento de infecções respiratórias virais, como o COVID-19, tem sido controverso, pois dados de ensaios com esteróides durante surtos de SARS (síndrome respiratória aguda grave) e síndrome respiratória no Oriente Médio causados por coronavírus foram inconclusivos. No entanto, dada a ampla disponibilidade da dexametasona e alguns resultados promissores de estudos com esteróides em surtos anteriores, Horby diz que os pesquisadores do RECOVERY consideraram importante avaliar o tratamento em um rigoroso ensaio clínico.<sup>37</sup>

O estudo RECOVERY sugere que, nas doses testadas, os benefícios do tratamento com esteróides podem superar os possíveis danos. Segundo Martin Landray, epidemiologista da Universidade de Oxford e outro pesquisador-chefe do estudo RECOVERY, "por menos de 50 libras, você pode tratar 8 pacientes e salvar

uma vida"<sup>37</sup>, demonstrando o baixo custo do tratamento (cerca de 350 reais).

Anticorpos monoclonais ou policlonais têm sido sugeridos como alternativas profiláticas e terapêuticas (visando a ligação à hemaglutinina) contra algumas infecções virais, como a gripe.<sup>38</sup> Os esforços atuais no desenvolvimento de anticorpos monoclonais e policlonais contra coronavírus têm como alvo principal o MERS-CoV.<sup>39</sup> Por exemplo, um estudo observou que o anticorpo policlonal humano SAB-301 (50 mg/Kg) gerado em bovinos transgênicos era bem tolerado e seguro em participantes saudáveis de um ensaio clínico de fase 1.<sup>40</sup> No entanto, estudos demonstraram que a terapia imunológica com anticorpos monoclonais humanos apenas fornecia proteção contra a doença em estágio inicial causada por MERS-CoV em modelos de camundongos.<sup>41; 42; 43</sup>

O estudo de Huang e colaboradores (2019) descreve as características clínicas e o perfil de citocinas de pacientes críticos com COVID-19 em Wuhan, China, e sugere uma tempestade de citocinas podem estar associados à gravidade da doença.<sup>34</sup> Outro estudo da China relatou que o aumento da expressão de interleucina (IL)-2R e IL-6 no soro parece prever a gravidade e o prognóstico de pacientes com COVID-19.<sup>16</sup>

Um estudo realizado na China no período entre 5 e 14 de fevereiro de 2020, teve como objetivo a busca de uma estratégia terapêutica avaliando a eficácia do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 grave. Nesse estudo, o exame patológico de uma amostra de biópsia de um paciente que morreu de COVID-19 revelou infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais em ambos os pulmões, dominados por linfócitos. Após analisar as características imunológicas de pacientes com doença grave de coronavírus 2019 (COVID-19), os autores identificaram que células T patogênicas e monócitos inflamatórios com grande quantidade de secreção de interleucina 6 podem incitar a tempestade inflamatória, que pode ser potencialmente contida por anticorpo monoclonal que tem como alvo as vias da IL-6.<sup>44</sup>

Os pacientes diagnosticados com COVID-19

grave ou crítico receberam tocilizumabe, além de terapia de rotina. Alterações de manifestações clínicas, tomografia computadorizada (TC) e exames laboratoriais foram analisados retrospectivamente. A febre voltou ao normal no primeiro dia e outros sintomas melhoraram notavelmente dentro de alguns dias. Cinco dias após o tratamento com tocilizumabe, 15 dos 20 pacientes (75,0%) haviam diminuído a necessidade de oxigênio e 1 paciente não necessitava de oxigenoterapia. A tomografia computadorizada demonstrou que a opacidade da lesão pulmonar foi absorvida em 19 pacientes (90,5%). A porcentagem de linfócitos no sangue periférico, que diminuiu em 85,0% dos pacientes (17/20) antes do tratamento (média de  $15,52 \pm 8,89\%$ ), retornou ao normal em 52,6% dos pacientes (19/10) no quinto dia após o tratamento. A proteína C-reativa anormalmente elevada, diminuiu significativamente em 84,2% dos pacientes (16/19). Não foram observadas reações adversas óbvias. Todos os pacientes receberam alta em média 15,1 dias após a administração de tocilizumabe. Dados preliminares mostram que o tocilizumab, que melhorou o resultado clínico imediatamente em pacientes graves e críticos com COVID-19, é um tratamento eficaz para reduzir a mortalidade.<sup>44</sup>

É provável que seja necessária uma nova estratégia de tratamento, além da terapia antiviral, para ter um impacto significativo no resultado clínico. A terapia imunomodulatória para regular de maneira negativa a tempestade de citocinas pode fornecer informações sobre o tratamento de COVID-19. O uso combinado de um agente imunomodulador, para reduzir a tempestade de citocinas, com um agente antiviral pode contribuir para um tratamento de suporte para pacientes com COVID-19.<sup>45</sup>

Os corticosteróides estão entre os medicamentos mais utilizados na terapia imunomoduladora de doenças infecciosas. No entanto, o uso de corticosteróides no tratamento de COVID-19 pode causar imunossupressão e retardar a depuração viral. Resultados de estudos recentes forneceram informações para ajudar a lidar com esse dilema.

Um estudo da Universidade de Xi'an Jiaotong-Liverpool constatou que o uso de corticosteróides não influenciou o tempo de depuração viral, o tempo de internação ou a duração dos sintomas em pacientes com COVID-19 leve.<sup>45; 46</sup>

O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal específico que bloqueia a IL-6, foi recomendado para uso em pacientes graves ou gravemente enfermos, com lesões pulmonares bilaterais extensas e um nível elevado de IL-6 confirmado no Protocolo de Diagnóstico e Tratamento de Pneumonia para o novo coronavírus (Trial Version 7) emitida pela Comissão Nacional de Saúde da China.<sup>47</sup>

A IL-6 pode se ligar aos receptores transmembranares da IL-6 (mIL6R) e aos receptores solúveis da IL-6 (sIL-6R), e o complexo resultante pode combinar com o componente transdutor de sinal gp130 para ativar a resposta inflamatória. O tocilizumabe pode se ligar especificamente ao sIL-6R e mIL-6R e bloquear a transdução de sinal.<sup>48</sup> O tocilizumabe é uma boa opção terapêutica para a síndrome de liberação de citocinas na imunoterapia com células T do receptor de antígeno quimérico. No entanto, a experiência clínica com tocilizumabe na doença viral é muito limitada. Em um estudo retrospectivo em pacientes com artrite idiopática juvenil infectados por influenza A, foi observada redução da febre e diminuição do nível reduzido de proteína C-reativa em pacientes que receberam tocilizumabe em comparação com pacientes que não receberam tocilizumabe. Enquanto isso, a inibição da IL-6 pelo tocilizumabe não exacerbou ou aumentou a suscetibilidade à infecção pelo vírus influenza.<sup>49</sup> No entanto, existem estudos bem documentados sobre o risco aumentado de infecções oportunistas (incluindo tuberculose, infecções fúngicas ou outras infecções virais) causadas por anticorpos monoclonais anti-IL-6 durante o tratamento da artrite reumatóide.<sup>50</sup> Altos custos e riscos à segurança podem ser uma barreira para o amplo uso do tocilizumabe no tratamento do COVID-19.<sup>45</sup>

Considerando que a síndrome de liberação de citocinas (SLC) é uma complicação grave dos pacientes infectados por SARS-CoV-2, cujo o

tratamento tem como base o fármaco tocilizumabe, Callejas Rubio e colaboradores (2020) realizaram um estudo na Espanha envolvendo 92 pacientes com COVID-19 para avaliar a eficácia de pulsos de glicocorticóides na SLC, mesmo sendo controverso o emprego dessa classe de fármacos na SLC.<sup>51</sup>

O estudo observacional retrospectivo com os pacientes infectados por SARS-CoV-2 confirmada por PCR avaliou três grupos de tratamento, a saber: 60 (65,2%) pacientes que receberam pulsos de glicocorticóides (de 2 mg/kg/dia por 3 dias), 23 (25%) pacientes que receberam pulsos de glicocorticóides e tocilizumabe e 9 (9,8%) pacientes que receberam tocilizumabe. As variáveis de interesse incluíram sobrevivência, necessidade de intubação e a combinação desses dois desfechos. Os resultados apresentados pelo estudo demonstraram que, em todos os casos, as porcentagens de eventos foram menores no grupo de pacientes que receberam pulsos de glicocorticóides e que as razões de risco das variáveis finais dos grupos de pacientes que receberam pulsos de glicocorticóide versus o grupo nos quais apenas o tocilizumabe foi administrado, o risco dos eventos foi menor à medida que o tratamento com glicocorticóides foi considerado, tanto na intubação quanto na variável combinada. O estudo concluiu que o uso precoce de pulsos de glicocorticóides pode controlar a SLC, com menor necessidade do uso tocilizumabe e uma diminuição de eventos como intubação e morte.<sup>51</sup>

A IL-6 desempenha um papel central na patogênese da síndrome de liberação de citocinas associada à SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor da IL-6, ganhou interesse como potencial tratamento para o COVID-19. Uma retrospectiva estudo de 21 pacientes com COVID-19 grave mostrou que o tratamento com Tocilizumabe 4-8 mg / kg melhora a saturação de oxigênio e anormalidades na tomografia computadorizada, contagem de linfócitos e normaliza os níveis de PCR na maioria dos pacientes.<sup>44</sup>

O estudo clínico randomizado (ECR) que investiga a segurança e eficácia do Tocilizumab no COVID-19 ainda está em andamento (ChiCTR2000029765). As recomendações chinesas introduziram o Tocilizumab como uma opção para pacientes com doença pulmonar extensa e bilateral ou pacientes gravemente doentes com níveis elevados de IL-6.<sup>47; 52</sup>

A hipótese de que o SARS-CoV-2 podem penetrar nas células humanas através das integrinas (proteínas de adesão) podem indicar que terapias que bloqueiam integrinas podem ser uma alternativa contra a infecção.<sup>53; 54; 55</sup> As integrinas são receptores heterodiméricos da superfície celular que desempenham um papel nos processos de adesão, migração e sinalização celular.<sup>53</sup>

O natalizumabe, um anticorpo monoclonal, é um fármaco aprovado para o tratamento da esclerose múltipla (EM) e atua bloqueando a  $\alpha$ 4-integrina, evitando a adesão de linfócitos e monócitos e a migração transendotelial. Sua eficácia na EM é bem conhecida. O estudo de Aguirrea e colaboradores (2020) realizado na Espanha apresenta o caso de um paciente com EM em tratamento com natalizumabe e que desenvolveu COVID-19. O resultado do primeiro exame, RT-PCR, foi negativo para SARS-CoV-2, mas em função da alta suspeita clínica para SARS-CoV-2, o paciente foi tratado com hidroxicloroquina e azitromicina e sete dias após o início dos sintomas o paciente testou positivo. Os autores descrevem que o paciente apresentou uma excelente recuperação e resultados negativos repetidos em cinco estudos microbiológicos e sugerem que esse resultado se deve à administração de natalizumabe 48 horas antes do paciente apresentar os sintomas de COVID-19 que promoveu o bloqueio de integrinas.<sup>55</sup>

Um estudo realizado no Irã apresenta os efeitos da administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) em pacientes com COVID-19 gravemente enfermos diagnosticados com base em testes de PCR e radiologia.

O estudo foi realizado com cinco pacientes com COVID-19 gravemente enfermos nos quais os tratamentos, que os autores chamam de padrão não apresentou melhora e, dessa forma, foram tratados com IGIV, o que impediu a piora dos sintomas clínicos. Todos os pacientes foram tratados com IGIV em altas doses (0,3-0,5 g/kg) por 5 dias consecutivos, para que nenhum paciente recebesse menos de 25g do

medicamento. Todos os pacientes apresentaram uma resposta terapêutica desejável e receberam alta hospitalar com uma condição clínica estável após a recuperação. Nesse estudo, os autores concluíram que o tratamento com IGIV na dose terapêutica de 0,3-0,5 g/kg pode melhorar a condição clínica e a saturação de O<sub>2</sub> e impedir a progressão de lesões pulmonares em pacientes com COVID-19 com sintomas graves nos quais os tratamentos padrão não foram eficazes.<sup>56</sup>

## CONCLUSÃO

A exacerbação no processo inflamatório durante a evolução da infecção provocada pelo vírus SARS-CoV-2 promove a liberação de uma quantidade de citocinas pró-inflamatórias, responsáveis pela severidade da doença. A compreensão das citocinas envolvidas sugere a utilização de fármacos, porém cuidados como a imunossupressão gerada por estes fármacos, como o corticoide foi fator preocupante. Os estudos clínicos demonstraram que a dexametasona diminui a mortalidade, podendo ser utilizada na fase mais severa da doença (estudo Recovery). Anticorpos monoclonais como tocilizumabe, inibidor da IL-6, tem demonstrado benefícios e respostas clínicas mais abrangentes estão sendo esperados. O natalizumabe, outro anticorpo monoclonal, mas com atividade  $\alpha$ 4-integrina, evitando a adesão de linfócitos e monócitos e a migração transendotelial., tem sido testada, com resultados promissores. Devido à pandemia, estar ainda em curso, muitas pesquisas ainda encontram-se em andamento na busca de um tratamento farmacológico que impeça a tempestade de citocinas.



## REFERÊNCIAS

- Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* março de 2012;76(1):16–32.
- Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm: 40 graft-versus-host disease: a critical effector role interleukin-1. *Transplant Proc.* fevereiro de 1993;25(1 Pt 2):1216–7.
- Yuen KY, Wong SSY. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J.* junho de 2005;11(3):189–99.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529–39.
- Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce 40 mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents* de maio de 2020;55(5):105954.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* abril de 2020;8(4):420–2.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405–7.
- Friedman RM. Clinical uses of interferons. *Br J Clin Pharmacol.* fevereiro de 2008;65(2):158–62.
- Borden EC, Sen GC, Uze G, Silverman RH, Ransohoff RM, Foster GR, et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov.* dezembro de 2007;6(12):975–90.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* setembro de 1975;72(9):3666–70.
- Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* julho de 2008;8(7):533–44.
- Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert DW, Vasiliou V. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics.* 1º de outubro de 2010;5(1):30–55.
- Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol.* 1º de dezembro de 2006;195(4):173–83.
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* maio de 2015;16(5):448–57.
- Kimura A, Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 balance. *European Journal of Immunology.* 2010;40(7):1830–5.
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 6 de fevereiro de 2020;43(0):E005.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* junho de 2020;19(6):102537.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 25 de 2020;58(7):1021–8.
- Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):382–3.
- DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeño JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-κB-Mediated Inflammation in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Mice Increases Survival. *J Virol.* janeiro de 2014;88(2):913–24.
- Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial Migration of Neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* maio de 2009;40(5):519–35.
- Neville LF, Abdullah F, McDonnell PM, Young PR, Feuerstein GZ, Rabinovici R. MOB-1 Expression in IL-2-induced ARDS: Regulation by TNF-α. *AM J PHYSIOL* [Internet]. 1º de dezembro de 1995 [citado 28 de junho de 2020];269(6):13–6. Disponível em: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/mob-1-expression-in-il-2-induced-ards-regulation-by-tnf-%CE%B1>
- Abdullah F, Ovadia P, Feuerstein G, Neville LF, Morrison R, Mathiak G, et al. The novel chemokine mob-1: involvement in adult respiratory distress syndrome. *Surgery.* agosto de 1997;122(2):303–12.
- Rabinovici R, Zhang D, Su Y, Luo X, Zhao Q, Yang J-H. MOB-1 and TNF-alpha interact to induce microvascular lung injury. *Shock.* setembro de 2002;18(3):261–4.
- Ichikawa A, Kuba K, Morita M, Chida S, Tezuka H, Hara H, et al. CXCL10-CXCR3 enhances the development of neutrophil-mediated fulminant lung injury of viral and nonviral origin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1º de janeiro de 2013;187(1):65–77.
- Lang S, Li L, Wang X, Sun J, Xue X, Xiao Y, et al. CXCL10/IP-10 Neutralization Can Ameliorate Lipopolysaccharide-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome in Rats. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169100.
- García-Laorden MI, Lorente JA, Flores C, Slutsky AS, Villar J. Biomarkers for the acute respiratory distress syndrome: how to make the diagnosis more precise. *Ann Transl Med.* julho de 2017;5(14):283.
- Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, et al. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit Care Med.* abril de 2011;39(4):711–7.
- Aisiku IP, Yamal J-M, Doshi P, Benoit JS, Gopinath S, Goodman JC, et al. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care* [Internet]. 15 de setembro de 2016 [citado 28 de junho de 2020];20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5024454/>

30. Agrawal A, Zhuo H, Brady S, Levitt J, Steingrub J, Siegel MD, et al. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 15 de outubro de 2012;303(8):L634-639.
31. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. setembro de 1996;154(3 Pt 1):602-11.
32. Donnelly SC, Haslett C, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *The Lancet*. 13 de março de 1993;341(8846):643-7.
33. Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, Griffith D, Maunder RJ, Martin TR, et al. Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis*. agosto de 1992;146(2):427-32.
34. 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*. 15 de 2020;395(10223):497-506.
35. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 19 de maio de 2020.
36. Can steroids reverse the severe COVID-19 induced 'cytokine storm'? - Kolilekas - - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 28 de junho de 2020]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26165?af=R>
37. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 16 de junho de 2020;582(7813):469-469.
38. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, et al. Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isrv Antiviral Group conference. *Antiviral Research*. 1º de julho de 2019;167:45-67.
39. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 28 de 2017;9(396).
40. Beigel JH, Voell J, Kumar P, Raviprakash K, Wu H, Jiao J-A, et al. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase I randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):410-8.
41. Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 de 2020;64(5).
42. Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, Jensen K, Douglas M, Beall A, et al. A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol*. 28 de novembro de 2016;2:16226.
43. Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1º de junho de 2020;53(3):436-43.
44. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 19 de 2020;117(20):10970-5.
45. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents*. junho de 2020;55(6):105982.
46. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia*. 2020;212(9):416-20.
47. (Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J*. 5 de maio de 2020;133(9):1087-95.
48. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8(8):959-70.
49. Kawada J, Kitagawa Y, Iwata N, Ito Y. Clinical characteristics of influenza virus infection in juvenile idiopathic arthritis patients treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 1º de setembro de 2013;23(5):972-6.
50. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):905-10.
51. Callejas Rubio JL, Luna del Castillo J de D, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Eficacia de los pulsos de corticoides en pacientes con síndrome de liberación de citocinas inducido por infección por SARS-CoV-2. *Medicina Clínica* [Internet]. 27 de maio de 2020 [citado 28 de junho de 2020]; Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320302839>
52. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier M-C, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine*. 2020;87(3):191-3.
53. Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res*. 2020;177:104759.
54. Tresoldi I, Sangiuolo CF, Manzari V, Modesti A. SARS-COV-2 and infectivity: Possible increase in infectivity associated to integrin motif expression. *J Med Virol*. 4 de abril de 2020;
55. Aguirre C, Meca-Lallana V, Barrios-Blandino A, del Río B, Vivancos J. Covid-19 in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab: May the blockade of integrins have a protective role? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 1º de setembro de 2020;44:102250.
56. Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S, sara Ansari, Shafiee E, Bastani E, et al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: A case series. *Virology*. 1º de setembro de 2020;548:1-5.