

## **Interleucinas anti-inflamatórias (il-4 e il-10) e sua relação com a gravidade do COVID-19: Uma revisão sistemática**

Anti-inflammatory interleukins (IL-4 and IL-10) and their relationship with the severity of COVID-19: A systematic review

Interleucinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) y su relación con la gravedad del COVID-19: Una revisión sistemática

Recebido: 04/03/2025 | Revisado: 10/03/2025 | Aceitado: 10/03/2025 | Publicado: 15/03/2025

**Gabriel Cerqueira Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0808-6588>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [gcsb@gmail.com](mailto:gcsb@gmail.com)

**Carolina Moura Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1880-0394>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [carolinamoura.a30@gmail.com](mailto:carolinamoura.a30@gmail.com)

**Eduardo Chaves Ferreira Coelho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5076-9008>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [eduardocoe@gmail.com](mailto:eduardocoe@gmail.com)

**Ricardo Silva Freire**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3770-8192>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [ricardosfreire@gmail.com](mailto:ricardosfreire@gmail.com)

**Alyssa Alves Fernandes Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7565-6539>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [alyssaalves@hotmail.com](mailto:alyssaalves@hotmail.com)

**Letícia Romeira Belchior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5029-9552>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [leticiaromeira15@gmail.com](mailto:leticiaromeira15@gmail.com)

**Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3737-0027>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [araci@pfrimer.com.br](mailto:araci@pfrimer.com.br)

### **Resumo**

A COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, foi identificada em dezembro de 2019 em Wuhan, China, após um surto de pneumonia. A infecção pode variar de assintomática a quadros graves, como pneumonia e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA), a principal preocupação. A SARA é classificada em níveis de gravidade com base em critérios como tempo de início e hipoxemia. A infecção por SARS-CoV-2 causa inflamação e trombose microvascular, com destaque para a "tempestade de citocinas", que agrava a doença, especialmente em idosos. Citocinas como IL-6 e IL-10 estão associadas à gravidade da doença e seus níveis iniciais podem ajudar a prever o prognóstico, influenciando o tratamento. O presente estudo objetiva realizar uma Revisão Sistemática da Literatura para avaliar os níveis de citocinas anti-inflamatórias, especialmente a IL-10, em pacientes com COVID-19 e sua relação com a gravidade, especialmente em distúrbios respiratórios como a SARA. A busca foi feita nas bases Pubmed e Lilacs, com a inclusão de estudos primários e critérios rigorosos de elegibilidade. Foram analisados 197 artigos, com 13 sendo considerados elegíveis. Os resultados mostram que níveis elevados de IL-10 estão associados a formas graves de COVID-19, com destaque para pacientes idosos e com comorbidades, que apresentam maior suscetibilidade à SARA. A IL-10, em combinação com IL-6, pode servir como um biomarcador para prever a gravidade da doença. No entanto, o estudo apresenta limitações, como amostras pequenas e a falta de comparações com outras doenças inflamatórias. Embora a IL-10 seja promissora como marcador precoce, mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia e determinar abordagens terapêuticas. A combinação de citocinas e outros achados clínicos deve ser considerada no prognóstico da COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19; Interleucinas; Prognóstico.

### Abstract

COVID-19, caused by the coronavirus SARS-CoV-2, was identified in December 2019 in Wuhan, China, following an outbreak of pneumonia. The infection can range from asymptomatic to serious conditions, such as pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), the main concern. ARDS is classified into levels of severity based on criteria such as time of onset and hypoxemia. SARS-CoV-2 infection causes inflammation and microvascular thrombosis, with emphasis on the "cytokine storm", which worsens the disease, especially in the elderly. Cytokines such as IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and their initial levels can help predict prognosis, influencing treatment. The present study aims to carry out a Systematic Literature Review to evaluate the levels of anti-inflammatory cytokines, especially IL-10, in patients with COVID-19 and their relationship with severity, especially in respiratory disorders such as ARDS. The search was carried out in the Pubmed and Lilacs databases, with the inclusion of primary studies and strict eligibility criteria. 197 articles were analyzed, with 13 being considered eligible. The results show that high levels of IL-10 are associated with severe forms of COVID-19, especially elderly patients and patients with comorbidities, who are more susceptible to ARDS. IL-10, in combination with IL-6, can serve as a biomarker to predict disease severity. However, the study has limitations, such as small sample sizes and the lack of comparisons with other inflammatory diseases. Although IL-10 holds promise as an early marker, further studies are needed to confirm its efficacy and determine therapeutic approaches. The combination of cytokines and other clinical findings should be considered in the prognosis of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; Interleukins; Prognosis.

### Resumen

El COVID-19, causado por el coronavirus SARS-CoV-2, fue identificado en diciembre de 2019 en Wuhan, China, tras un brote de neumonía. La infección puede variar desde asintomática hasta afecciones graves, como neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la principal preocupación. El SDRA se clasifica en niveles de gravedad según criterios como el momento de aparición y la hipoxemia. La infección por SARS-CoV-2 provoca inflamación y trombosis microvascular, con énfasis en la "tormenta de citocinas", que agrava la enfermedad, especialmente en personas mayores. Las citoquinas como la IL-6 y la IL-10 están asociadas con la gravedad de la enfermedad y sus niveles iniciales pueden ayudar a predecir el pronóstico e influir en el tratamiento. El presente estudio tiene como objetivo realizar una Revisión Sistemática de la Literatura para evaluar los niveles de citocinas antiinflamatorias, especialmente IL-10, en pacientes con COVID-19 y su relación con la gravedad, especialmente en trastornos respiratorios como el SDRA. La búsqueda se realizó en las bases de datos Pubmed y Lilacs, con inclusión de estudios primarios y estrictos criterios de elegibilidad. Se analizaron 197 artículos, siendo 13 considerados elegibles. Los resultados muestran que los niveles altos de IL-10 están asociados con formas graves de COVID-19, especialmente en pacientes de edad avanzada y pacientes con comorbilidades, que son más susceptibles al SDRA. La IL-10, en combinación con la IL-6, puede servir como biomarcador para predecir la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones, como el pequeño tamaño de la muestra y la falta de comparaciones con otras enfermedades inflamatorias. Aunque la IL-10 es prometedora como marcador temprano, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y determinar enfoques terapéuticos. La combinación de citocinas y otros hallazgos clínicos debe considerarse en el pronóstico de la COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; Interleucinas; Pronóstico.

## 1. Introdução

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, a qual surgiu em dezembro de 2019 na província de Wuhan, China. Sua descoberta ocorreu após o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) detectar um grupo de pacientes com pneumonia por causas desconhecidas, mas que estavam interligados por meio de um mercado de mariscos (Zhu et al., 2020). Investigações revelaram presença do novo vírus em células pulmonares e, mesmo diante de esforços globais para conter a transmissão da infecção, não foi possível evitar uma pandemia, por conta da alta taxa de transmissão viral (Wang et al., 2020).

Clinicamente, a doença manifesta-se com espectros distintos nos pacientes, variando desde quadros assintomáticos até pneumonias graves e evolução a óbito (Fu; Xu; Wei, 2020). Nesse sentido, a principal preocupação com a infecção por SARS-CoV-2 é a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA), que pode ser classificada em leve, moderada e grave de acordo com os critérios de Berlim que incluem: tempo de início do quadro, origem do edema pulmonar, anomalias radiológicas encontradas com opacidade bilateral e o nível da hipoxemia instaurada (Ranieri et al., 2012).

O quadro caracteriza-se clinicamente por dispnéia intensa e insuficiência respiratória, com dificuldade para respirar

por conta própria, sendo, muitas vezes, necessária a instalação de ventilação mecânica (Amato et al., 2007).

O infiltrado pulmonar característico da infecção de COVID-19, que se manifesta por meio de achados radiológicos pulmonares conhecidos como vidro fosco, está associado à lesão endotelial e diversos processos inflamatórios, como ativação de neutrófilos, ativação do sistema de coagulação, favorecendo a ocorrência de trombose microvascular, além da produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, que se balanceiam e são responsáveis pela manutenção da inflamação (Orraine; Are & Atthay, 2000)

Estudos delineiam uma associação entre a “tempestade de citocinas” e a gravidade da doença e SARA, que varia de acordo com o tempo e intensidade do início dessa tempestade (Han et al., 2020). A tempestade de citocinas pode ser desencadeada por processos infecciosos e não infecciosos, que geram resposta imunitária e ambiente vascular cheio de citocinas. Essas citocinas atraem células inflamatórias ao pulmão, principalmente neutrófilos e monócitos, que causam uma resposta imunológica excessiva e lesão ao tecido pulmonar. Os idosos possuem maior propensão a esse excesso de citocinas, o que indica a maior gravidade da doença nesse grupo (Ye; Wang & Mao, 2020)

Existem evidências de que algumas citocinas possam fornecer dados acerca do prognóstico e da possível gravidade dos sintomas de acordo com os níveis iniciais delas, principalmente a IL 6 (citocina pró inflamatória) e IL-10 (citocina anti-inflamatória). Mostra-se particularmente interessante a atividade anti-inflamatória da IL-10, que inibe a apresentação de antígenos e a ativação de células T CD4+, sendo uma grande responsável pela sinalização para diminuir o infiltrado celular, tendo em vista que, quanto maior a inflamação, maior tende a ser a resposta regulatória anti-inflamatória do organismo (Mosser & Zhang, 2008).

Sendo assim, devido a possibilidade de prever a gravidade da doença, a avaliação de níveis de interleucinas à admissão de um paciente com infecção por SARS-CoV-2 representa um potencial fator capaz de modificar o manejo desses pacientes, representando impacto em sua morbimortalidade.

O objetivo do presente artigo é descrever os TMC em estudantes de medicina do Brasil em seus aspectos fisiológicos e epidemiológicos, os principais fatores de risco envolvidos e suas variáveis, e o papel das escolas médicas nesse cenário, segundo a literatura.

## 2. Materiais e Métodos

Este estudo consiste em revisão narrativa (Cavalcante & Oliveira, 2020; Casarin et al., 2020; Rother, 2007) bibliográfica da literatura, cuja análise foi desenvolvida a partir de dados de acordo com o protocolo de condução de revisão sistemática do grupo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009), de modo a avaliar o nível de citocinas anti-inflamatórias, principalmente a IL-10, em pacientes com COVID-19 e sua relação com a gravidade do quadro clínico do paciente, principalmente em relação aos distúrbios respiratórios, como a SARA.

Critérios de elegibilidade, fontes de dados e seleção de estudos

Foi realizada busca sistemática de artigos em inglês, português e espanhol das seguintes bases de dados desde o início à data da busca, conforme indicado: Pubmed (dia 24 de setembro de 2020) e Lilacs (dia 24 de outubro de 2020). Foram incluídos dados de pesquisas primárias de estudos de coorte prospectivos, coorte retrospectivos, relatos de casos e séries de casos. Os critérios PICOS definidos foram: participantes adultos e idosos de ambos os sexos com COVID-19, que tiveram suas citocinas, ou pelo menos a Interleucina 10, dosada e acompanhada em comparação com pacientes saudáveis. Estudos que satisfizeram os critérios PICOS foram incluídos conforme delineado no Quadro 1.

Os motivos para exclusão foram não dosagem das interleucinas anti-inflamatórias; Não acompanhamento dos níveis séricos das citocinas ao longo da internação; Inexistência de um grupo controle saudável; tentativas terapêuticas para diminuir

os níveis de citocinas durante a internação, o que resulta em alterações nos resultados buscados; artigos não redigidos em inglês, português ou espanhol; revisão da literatura que não avaliou os níveis de citocinas anti inflamatórias ao longo da internação; estudo realizado em animais ou população não adequada, como crianças.

**Quadro 1 - Critérios de inclusão.**

Desenho do estudo	Coortes prospectivas e retrospectivas, relatos de caso e série de casos.
Características dos artigos	Inglês, português ou espanhol. Texto completo
Participantes	Pacientes adultos e idosos infectados com COVID-19.
Ação realizada	Dosagem sérica dos níveis de citocinas anti-inflamatórias.
Desfecho	Recuperação ou evolução a óbito e a relação com o nível sérico das citocinas

### **Busca e análise de dados**

Foram utilizados os seguintes termos de busca nas bases de dados: “COVID” AND “Interleukin”; “COVID” AND “anti-inflammatory cytokines” e “COVID” AND “Interleukin-10”. Foi criado um arquivo eletrônico para armazenamento e vinculação dos dados obtidos da Revisão Sistemática e posterior análise, incluindo população, tipo de estudo e desfecho. Assim, foi delineada correlação entre os estudos avaliados, em conformidade com preceitos de prática baseada em evidência.

### **Aprovação ética**

Como esse estudo consiste em revisão sistemática baseada em extração de dados de artigos publicados, não foi necessária aprovação ética, em conformidade à Resolução nº 466 /12 e Resolução nº 510/16.

## **3. Resultados**

Foram obtidos 197 artigos das bases de dados pesquisadas, Pubmed e Lilacs. 6 artigos duplicados foram excluídos. Dos 191 artigos restantes, 12 foram excluídos por não apresentarem texto na íntegra disponível para análise. Dos 179 artigos com texto completo restantes avaliados para elegibilidade, 166 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão, conforme disposto na Figura 1. Assim, 13 artigos adequaram-se aos critérios desta revisão.

**Figura 1** - Artigos encontrados na pesquisa no banco de dados BVS,



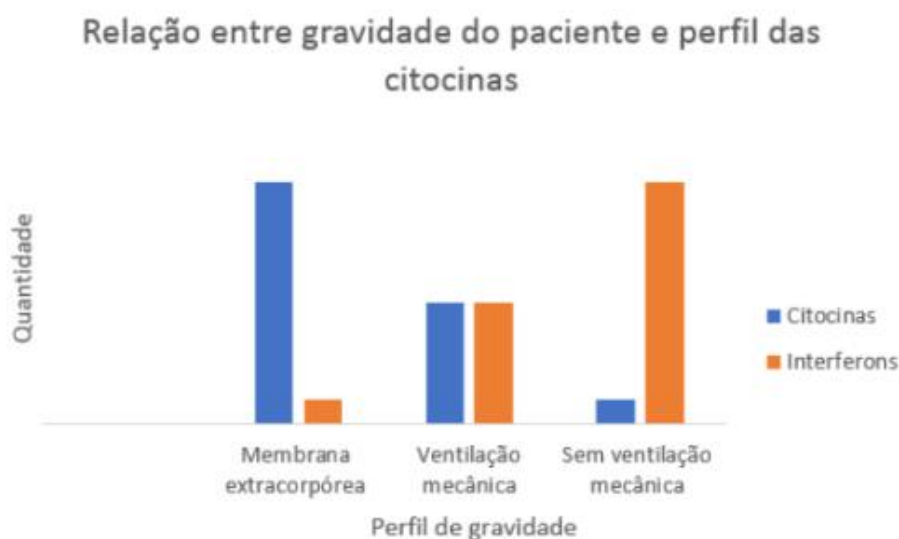
Fonte: Dados da pesquisa.

O estudo de coorte realizado por Han et al., (2020) composto por 102 pacientes infectados por COVID-19 em um hospital de Wuhan na China, analisou as amostras dos pacientes além de colher amostra de 45 pessoas saudáveis como controle. As amostras foram analisadas realizando dosagem de citocinas e Proteína C Reativa (PCR) em todos pacientes e grupo controle. Os resultados avaliados em comparação das amostras, revelam que, dentre todas as citocinas, apenas IL-6, IL-10 e a PCR se elevaram de forma significativa ( $p > 0,05$ ) de acordo com a gravidade dos pacientes analisados, sendo a principal diferença entre os grupos grave e crítico. Assim, conclui-se no estudo que existe uma relação entre a interleucina 10 e a gravidade da infecção por COVID-19, sendo possível prevêê-la pela dosagem precoce da citocina em pacientes internados.

Seguindo essa perspectiva Zhao et al., (2020) em uma coorte prospectiva com 71 pacientes que foram acompanhados por 4 semanas, dosaram as citocinas e quimiocinas mais comuns. O resultado encontrado foi que a IL-10 se eleva apenas em casos graves, sendo que em pacientes com formas leves da infecção, quase não houve alteração em seus níveis. Desse modo, foi reiterado que a produção alta e precoce de citocinas inibidoras, como IL-10 e IL-1RA, é um prognóstico de gravidade da doença.

Uma coorte produzida com N=115 foi delineada na tentativa de criar um mapa do perfil de citocinas de cada paciente, em cada situação e gravidade. Para isso, os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a gravidade de internação: Sem necessidade de suporte ventilatório mecânico (Não-SVM), gravidade intermediária que requer uso de suporte ventilatório (SVM) e estado crítico que usam a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Os resultados obtidos conseguiram traçar um perfil de citocinas em cada e foi ilustrado na Figura 2. Após o mapeamento do perfil imunológico de cada grupo, foi constatado maior mortalidade no grupo ECMO daqueles que possuíam maior nível de citocinas inflamatórias, no grupo Não-SMV a maior mortalidade foi com níveis elevados de interferon e o grupo SMV obteve maior mortalidade naqueles com ambos os níveis elevados. O estudo deixa evidente que existe uma tempestade de citocinas, assim como outros estudos também identificaram, mas deixa claro que não é uma tempestade única para todos os pacientes, e que o perfil e gravidade dela muda de acordo com o estado de cada paciente (Dorgham et al., 2021).

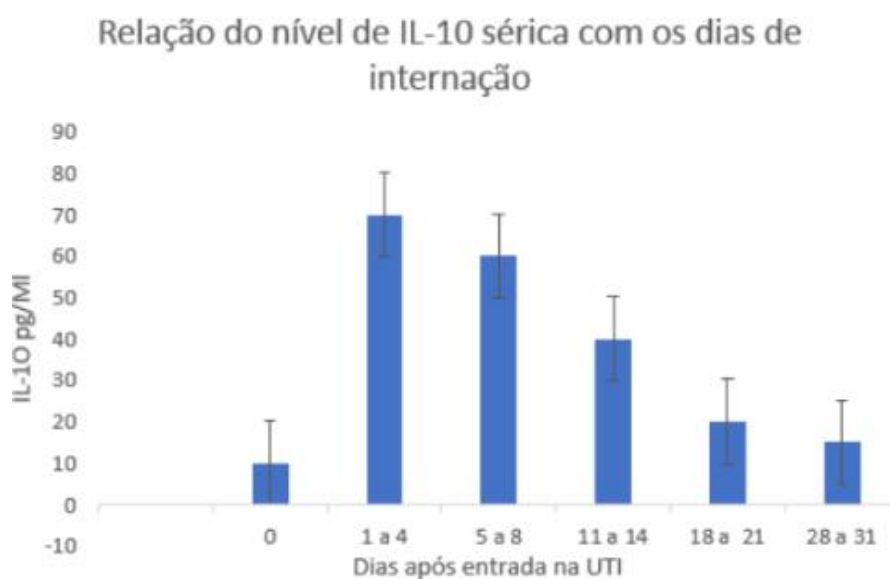
**Figura 2** - Ilustração da relação entre a gravidade do paciente e o perfil das citocinas baseado nos resultados de Dorgham et al., (2021)



Fonte: Dados da pesquisa.

Em outro estudo de coorte, realizado em um hospital da Alemanha, NOTZ et al., (2020) incluíram apenas pacientes internados com SARA de moderada a grave, em uso de ventiladores mecânicos, tendo mapeado seus perfis imunológicos. Os resultados demonstraram o aumento da IL-10 no início da internação e sua queda com a melhora do paciente, como ilustrado na Figura 3.

**Figura 3** - Gráfico sobre a relação do nível de IL-10 sérica com os dias de internação na UTI baseado nos resultados de Notz et al., (2020).



Fonte: Dados da pesquisa.

É delineada uma relação entre o aumento de citocinas inflamatórias e a gravidade dos sintomas respiratórios do paciente. A coorte realizada por LU et al., (2021) com 77 amostras de soro colhidas do sexo masculino e 43 do sexo feminino



de 48 pacientes com COVID-19, demonstra que homens durante a vigência da infecção por COVID-19 possuem maiores níveis de IL-10 do que as mulheres ( $P = 0,038$  e  $P = 0,031$ , respectivamente). Essa pode ser uma das possíveis explicações do motivo pelo qual homens possuem maior risco de desenvolver SARA. Além disso, a coorte também demonstrou significância entre a idade do paciente e os níveis elevados de IL-10, sendo que quanto mais idoso o paciente, em média, maiores os níveis da citocina e maiores os riscos para angústia respiratória.

Um estudo transversal produzido no Hospital Universitário da Universidade federal de São Carlos, demonstrou a associação entre os níveis elevados de citocinas no início da infecção e o prognóstico de gravidade, principalmente em homens mais velhos com comorbidades que já possuem naturalmente maior nível de citocinas. Esse estudo realizado com 142 pacientes trouxe maiores níveis de citocinas em pacientes acima de 65 anos e do sexo masculino. Tais dados condizem com Abers et al., (2021) que, ao dosar biomarcadores em 175 pacientes italianos com COVID-19, mostraram que níveis elevados de IL-6 e IL-10 estavam associados a mortalidade. Assim o desequilíbrio entre IL-6 e 10 também foi notado como fator de risco, tendo em vista que a IL-10 é anti-inflamatória e quando em excesso, suprime demasiadamente o sistema imunológico, atrapalhando a eliminação viral. Por fim, o estudo levanta a questão relacionada com as comorbidades, que quando presentes nos pacientes lhes deixa de forma natural com as citocinas elevadas pelo estado inflamatório crônico de muitas delas, (Luporini et al., 2021)

Por fim, os artigos (Choreño-Parra et al., 2021; Le Bert et al., 2021; Valizadeh et al., 2020) trouxeram estudos de delineamento de coorte com um total de 234 pacientes infectados por COVID-19 que tiveram suas citocinas dosadas e observado o aumento de algumas como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-10, especialmente em pacientes com quadros graves de infecção. Foi demonstrado que a grande ativação de fatores inflamatórios promove a ativação de forma mais intensa de fatores anti-inflamatórios como a IL-10.

#### 4. Discussão

Este estudo apresenta resultados que indicam a associação das citocinas anti-inflamatórias com a gravidade do paciente e o seu prognóstico. Em concordância com os resultados encontrados, a Comissão de Saúde da República Popular da China, aponta que tais citocinas são possíveis marcadores precoces da doença grave e que seu plano de tratamento pode ser baseado em dados encontrados nessas citocinas. (Akbari et al., 2020)

A meta-análise feita por Ji et al., (2020) com análise de 56 estudos e diversos marcadores diferentes testados, aponta que a IL-6 e IL-10 mostraram significância e são mais altas nos pacientes que evoluem para óbito por SARA, corroborando com o resultado apresentado no presente artigo e firmando o uso das citocinas como possível forma de alerta precoce.

Outro estudo realizado por meio de uma meta-análise, apresentou 16 parâmetros a serem analisados por sua associação com a gravidade da infecção por COVID-19, sendo que apenas 8 parâmetros apresentaram significância estatística, incluindo a IL-6 e a IL-10 que estavam elevadas nos pacientes que não sobreviveram, corroborando com resultados encontrados (Elshazli et al., 2020).

Contudo, nosso estudo apresenta limitações como baixa amostragem, principalmente envolvendo pacientes portadores de comorbidades e idosos, a falta de pesquisas específicas nesse seguimento da população a fim de confirmar se essas pessoas, previamente a infecção, já possuíam as citocinas elevadas e se houve significância (Kim & Yeun, 2022). Um segundo ponto de limitação do estudo é a falta de comparação da elevação das citocinas com outras doenças inflamatórias. Outro ponto é a falta de informação sobre o benefício ou não de se bloquear e evitar aumento das citocinas de forma precoce interfere na melhora do prognóstico do paciente.

## 5. Conclusão

Conforme percorrido no presente estudo, foi demonstrado que há estudos afirmando a significância entre a citocina anti-inflamatória IL-10 e o prognóstico do paciente com infecção por COVID-19 para evolução da SARA, servindo como marcador precoce em conjunto a outras citocinas como a IL-6 inflamatória. Contudo, o presente estudo ainda apresenta limitações e precisa ser analisado avaliando diversas outras variáveis, como pacientes com comorbidades e idosos, além de pacientes saudáveis, a fim de atingir o objetivo pleno de ser um marcador confiável de gravidade para COVID-19. Outrossim, é um parâmetro que deve receber maior enfoque, devendo ser levado em consideração, porém não de forma isolada, e sim em associação a outros achados clínicos e laboratoriais como sinais e sintomas, elevação de PCR e acompanhamento da área pulmonar acometida pela doença. Não foram encontrados dados sobre a IL-4.

## Referências

- Abers, M. S., et al. (2021). An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141299>
- Akbari, H., et al. (2020). The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences*, 258, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118358>
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26 (1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>
- Choreño-Parra, J. A., et al. (2021). Clinical and immunological factors that distinguish COVID-19 from pandemic influenza A(H1N1). *Frontiers in Immunology*, 12, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648321>
- Dorham, K., et al. (2021). Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(6), 2098–2107. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.044>
- Elshazli, R. M., et al. (2020). Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS ONE*, 15(8), e0238557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238557>
- Han, H., et al. (2020). Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 1123–1130. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1781234>
- Ji, P., et al. (2020). Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine*, 99(47), e23315. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023315>
- Kim, S. D., & Yeun, Y. R. (2022). Effects of resistance training on C-reactive protein and inflammatory cytokines in elderly adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 1-12. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052493>
- Le Bert, N., et al. (2021). Highly functional virus-specific cellular immune response in asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Journal of Experimental Medicine*, 218(5), 1-9. <https://doi.org/10.1084/jem.20210409>
- Luporini, R. L., et al. (2021). IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and higher comorbidity in adults with COVID-19. *Elsevier Cytokine*, 143, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155545>
- Lu, Q., et al. (2021). Changes of serum IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, TNF- $\alpha$ , IP-10, and IL-4 in COVID-19 patients. *International Journal of Clinical Practice*, 75(9), 1-9. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14076>
- Moher, D., et al. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), 1-6. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Mosser, D. M., & Zhang, X. (2008). Interleukin-10: New perspectives on an old cytokine. *Immunological Reviews*, 226, 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x>
- Notz, Q., et al. (2020). Pro- and anti-inflammatory responses in severe COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: An observational pilot study. *Frontiers in Immunology*, 11, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591280>
- Orraine, L., Are, B. W., & Atthay, A. M. (2000). The acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 342(18), 1334-1348. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421804>
- P Amato Relator, M. B., et al. (2007). Lesão pulmonar aguda (LPA)/ Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA): Consenso brasileiro de ventilação mecânica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 3, 119-127.



Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFSM.

Ranieri, V. M., et al. (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA*, 307(23), 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>  
Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.

Valizadeh, H., et al. (2020). Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*, 89, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107071>

Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.016>

Zhao, Y., et al. (2020). Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight*, 5(13), 1-8. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141299>