



ANÁLISE COMPARATIVA DO DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES COM COVID-19 COM ALTOS NÍVEIS DE IL-10

JOÃO PEDRO REIS MENDES; CHRISTIAN ROSADO RODRIGUES; ERIC TILLY
GRAMISCELLI TROTTA; MARCELA HELENA GONÇALVES-PEREIRA;

RESUMO

INTRODUÇÃO A pandemia de COVID-19, muito presente ao longo dos anos de 2020, 2021 e 2022, trouxe ao debate clínico-científico a relevância de marcadores imunológicos no contexto do estado hospitalar dos pacientes infectados com o SARS-CoV-2, isto é, suas funções e suas importâncias na predição de uma possível melhora ou piora no desfecho. Assim, a presença de altos e de baixos níveis de IL-10, uma interleucina, circulantes nesses pacientes, ao longo do período de infecção, tem sido relevante na literatura a fim de demarcar esses possíveis preditores, desde o estado inicial após a admissão hospitalar até o estado final encontrado. **OBJETIVOS** analisar o papel e a relevância de altos e baixos níveis sistêmicos de IL-10 no contexto do SARS-COV-2. **MÉTODOS** realizou-se uma busca no PubMed por meio da chave de busca (((("covid-19") AND ("lower IL-10 levels")) OR ("higher IL-10 levels")) AND ("covid-19 outcome")), publicados de 2021 a 2024 e que são artigos de revisões sistemáticas de literatura. **RESULTADOS** a análise dos trabalhos sugerem predominância de altos níveis dessa interleucina de forma prolongada no contexto da patogenia da síndrome gerada pelo vírus COVID-19, sendo associada a um pior desfecho hospitalar e uma disfunção do sistema imune, de maneira que é ligada a possíveis lesões do parênquima pulmonar e à manutenção da alta produção de citocinas pró-inflamatórias. **CONCLUSÃO** pacientes que possuíam menor concentração sérica temporalmente persistente na doença obtiveram um prognóstico melhor, o que se deve ao sucesso da atuação imune adaptativa e inata, bem como à coibição de um estado hiper-inflamatório associado à tempestade de citocinas.

Palavras-chave: infecção por SARS-CoV-2; IL-10; estado pró-inflamatório; gravidade; óbito;

1 INTRODUÇÃO

Na pandemia recente de COVID-19, os pacientes graves apresentavam uma diminuição na circulação de células T, a linfopenia, bem como a ocorrência do fenômeno de tempestade de citocinas - que elevava o estado inflamatório do paciente e aumentava as chances de lesões pulmonares e sistêmicas conforme o trabalho de Caldreir et al. (2021) revela. Além disso, a interleucina anti-inflamatória IL-10 tem sido abordada como um preditor clínico da gravidade de COVID-19.

A análise de Carlini et al. (2023) demonstra o papel pleiotrópico da IL-10, cuja ação anti-inflamatória ocorre em sua grande maioria, porém, em alguns outros casos, pode desempenhar um papel imunoestimulante : se produzida após alguns dias da infecção, no pulmão, favorece um feedback negativo no sistema imune a fim de restaurar a homeostase, porém, quando persistente em fases posteriores desse período inicial, a IL-10 promove o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, hiperativação de células citotóxicas (CD8+) e amplificação da inflamação sistêmica, causando uma exacerbação da resposta imune levando à imunopatologia observada em COVID-19. Fisiologicamente, a IL-10 é produzida por várias células inatas e linfócitos, tendo uma ação inibitória. Entretanto, sobre a liberação de IL-2 e de IFN- γ , ela pode atuar de forma pró-inflamatória, dependendo de qual célula, local e momento que ela é produzida. Com isso, sugere-se que a IL-10 pode ser lida como um marcador clínico associado à gravidade da COVID-19.

Tem-se, então, a finalidade de discutir revisões sistemáticas que dialogam com essa temática e enfoquem a comparação do desfecho de pacientes que tiveram essa doença com relação aos níveis de IL-10 no presente resumo expandido.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca no banco de dados PubMed, por meio da chave de busca: (((("covid-19") AND ("lower IL-10 levels")) OR ("higher IL-10 levels")) AND ("covid-19 outcome")), que foram publicados de 2021 a 2024 e que são revisões sistemáticas, resultando em 6 artigos encontrados. Os artigos selecionados deveriam conter uma abordagem mínima sobre a relevância da IL-10 e uma comparação dela como preditora no curso clínico de pacientes com COVID-19, podendo haver menção a outros marcadores e células do sistema imunológico: como a IL-6, linfócitos TCD4+ e TCD8+, dentre outros. Em virtude disso, um artigo não abordou a IL-10 em seu escopo e por isso foi excluído desta presente análise.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão sistemática e meta-análise publicada por Alshammery et al. (2022) revela níveis altos de IL-10 em pacientes graves e não-sobreviventes, que são infectados por SARS-CoV-2. Esse panorama é acompanhado por uma depleção de linfócitos, como os TCD4⁺ e os TCD8⁺, prejudicando a função antiviral da resposta adaptativa e a recuperação da homeostasia corporal. Nos estudos por ele analisados, os quais deveriam ter sido publicados no intervalo de 2020 a 2021, encontra-se 26 trabalhos que compararam, de forma pareada, casos leves e graves de COVID-19 e demonstraram que: o grupo leve possuía um menor nível circulante de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺. Em outros 38 estudos, essa comparação resultou no achado de maiores níveis circulantes de IL-10 em indivíduos mais graves. Em relação ao tempo de aquisição das amostras, em 37 estudos, os testes laboratoriais foram realizados em amostras obtidas dentro de 24 horas após a admissão, 8 estudos relataram a aquisição da amostra de 1 a 7 dias após a admissão, e 1 estudo, de 7 a 14 dias após a admissão, e 6 outros estudos não descreveram em qual período da doença foram coletadas as amostras. O trabalho sugere, então, uma linfocitopenia, acompanhada pela ocorrência da tempestade de citocinas, a qual, em suma, é um evento inflamatório produzido pela imunidade inata e que, normalmente, se associa a elevados níveis de IL-6. Nesse estudo, encontramos trabalhos que analisaram pacientes classificados como COVID-19 leve e grave, de forma que, em pacientes graves, nota-se a persistência de citocinas pró-inflamatórias, e ainda, a presença da IL-10, cuja função foi apontada estar ligada à inibição na expressão do MHCII e de moléculas coestimuladoras (CD80 e CD86) nas APCs, restringindo a ação dos linfócitos TCD4⁺ e, consequentemente, prejudicando a ação dos linfócitos citotóxicos. Na infecção pelo SARS-COV-2, foi encontrado aumento de IL-10, e ela tem sido relacionada ao quadro clínico, dado ao fato de que, dentre os fenótipos possíveis de sua atuação, o estímulo da resposta inflamatória pode ser uma ocorrência, com isso, o retorno à homeostase corporal pode ser violado, favorecendo o dano sistêmico do organismo. Portanto a IL-10 pode ser usada como um preditor de melhora ou piora hospitalar em paciente com COVID-19.

Além disso, Mulchandani et al. (2020), em sua revisão sistemática de literatura e meta-análise, aborda a presença de um quadro desregulado de citocinas no organismo durante a SARS, cujo agente causador é o vírus CoV-2, concomitante com coagulopatias e níveis menores de ferritina e IL-6. Nessa análise, a IL-10, dentre outras interleucinas, estavam em concentrações séricas maiores em pacientes mais graves, os quais apresentavam também outros parâmetros laboratoriais, como a leucocitose, linfocitopenia e aumento da circulação

de citocinas. Em seus métodos, encontramos a menção a diferentes tipos de quantificações de oxigenação sanguínea, o que é um meio na classificação da severidade do quadro. Relata-se, também, que a IL-10 se associa à alta expressão de marcadores de exaustão dos linfócitos T, como o PD-1 e o Tim-3, prejudicando a eficácia antiviral.

Jafrin et al. (2022) ressalta, ademais, a também presença de IL-10 e IL-6 no contexto da COVID-19. As amostras analisadas foram, principalmente, coletadas antes do óbito dos pacientes graves. Nessa lógica, o objetivo foi avaliar os níveis dessas duas interleucinas nesses pacientes, a fim de tê-las como biomarcadoras no prognóstico do indivíduo doente. O trabalho utilizou o protocolo PRISMA de revisões, realizou as análises com estudos clínicos, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Em resultado, foram observados níveis acentuados de IL-6 e IL-10, sugerindo sua correlação com desfechos ruins dos pacientes.

Nessa toada, a meta-análise e a revisão sistemática de Liu et al. (2021) buscou artigos em bancos de dados que fossem publicados de 1 de janeiro a 15 de agosto de 2020, bem como de outras plataformas. Com o amplo grupo de pacientes graves, os quais eram cerca de um quarto do total de pacientes de vários países. Avaliou-se, dentre várias outras citocinas, a IL-10, a qual também demonstrou estar mais alta em pacientes mais graves, adjunta da IL-6 em altos níveis circulantes. Foi realizada, além disso, uma análise longitudinal, após 5 dias da admissão hospitalar, da IL-6. Em suma, relata-se que a presença de tempestade de citocinas e a linfocitopenia se associam aos pacientes que enfrentam um quadro clínico-hospitalar mais grave. Com isso, faz-se relevante o questionamento de quais biomarcadores são interessantes na avaliação e na predição dessa evolução sistêmica. Dentre eles, a IL-10 é um destaque de distinção dos grupos mais graves, e, dessa forma, podem servir na adequação do manejo farmacológico dos pacientes em questão.

Em vista dos trabalhos a priori debatidos, é pertinente abordá-los quanto as suas limitações e suas observações: o trabalho de Mulchandani et al. (2020) revela algumas limitações, isto é, alguns estudos analisados nessa revisão e meta-análise não tiveram um esclarecimento adequado de seus métodos, o que pode alterar o viés de interpretação dos conceitos entendidos, bem como não avaliaram todas as citocinas e foi feito com um enfoque na população chinesa. Ademais, o panorama revelado no estudo de Jafrin et al. (2022) traz uma importância da IL-6 e da IL-10 na progressão da piora sistêmica do quadro infeccioso do coronavírus. Nesse sentido, é exposto que, embora tida como anti-inflamatória, a IL-10, em casos mais graves, realiza uma ineficaz modulação do sistema imune, contribuindo para um pior desfecho. Por outro lado, revela também que houve uma heterogeneidade dos métodos analisados ao longo dos estudos por ele revisados, e que são necessárias mais pesquisas a fim

de consolidar essas ponderações. Em outro viés, Alshammary et al. (2022) expõe e esclarece a variabilidade fenotípica da IL-10, o que dialoga com a possibilidade de eventos tendenciosos a um pior desfecho em pacientes mais graves.

4 CONCLUSÃO

Em síntese, os trabalhos revelam e trazem níveis altos de citocinas pró-inflamatórias em pacientes graves com SARS-CoV-2. A IL-10, em vista dessa discussão, apresenta-se como um importante preditor clínico empírico do quadro de evolução clínica e hospitalar dos pacientes infectados com esse vírus, sendo ligada a episódios pró-inflamatórios e desbalanços do sistema imune do indivíduo. Encontra-se, portanto, uma ação temporal : no início do processo infeccioso, é conveniente ao retorno do estado de normalidade e de homeostase do organismo, porém, com o desenrolar do tempo, torna-se imunoestimulante da produção de, por exemplo, mediadores pró-inflamatórios. Em sua atuação pleiotrópica, além disso, pode ter ações inibitórias na ação linfocitária e prejudicar a imunidade adaptativa. Assim, é relevante fomentar novas buscas que confirmem e evidenciem os mecanismos envolvidos na atuação da IL-10 e sua importância no manejo clínico de pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

ALSHAMMARY, A. F. et al. T-Cell Subsets and Interleukin-10 Levels Are Predictors of Severity and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, v. 9, p. 852749, 28 abr. 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.852749. PMID: 35572964; PMCID: PMC9096099.

CALDRER, S. et al. Regulatory T Cells as Predictors of Clinical Course in Hospitalised COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 789735, 2 dez. 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.789735. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.789735/full>. Acesso em: 23 out. 2024.

CARLINI, V. et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1161067, 8 jun. 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1161067. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1161067/full>. Acesso em: 23 out. 2024.

JAFRIN, S.; AZIZ, M. A.; ISLAM, M. S. Elevated Levels of Pleiotropic Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) are Critically Involved With the Severity and Mortality of COVID-19: Na Updated Longitudinal Meta-Analysis and Systematic Review on 147 Studies. **Biomarker Insights**, v. 17, p. 11772719221106600, 16 jun. 2022. DOI: 10.1177/11772719221106600. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/11772719221106600>. Acesso em: 23 out. 2024.

LIU, K. et al. A systematic meta-analysis of immune signatures in patients with COVID-19. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 4, p. e2195, jul. 2021. DOI: 10.1002/rmv.2195. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2195>. Acesso em: 23 out. 2024.

MULCHANDANI, R.; LYNGDOH, T.; KAKKAR, A. K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 51, n. 1, p. e13429, jan. 2021. DOI: 10.1111/eci.13429. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33058143; PMCID: PMC7646004.