



ARTIGO DE REVISÃO

Perspectivas imunoterapêuticas para COVID-19

Immunotherapeutic perspectives for COVID-19

Lucas Gomes de Hollanda Cavalcanti¹ , Luciana Xavier Oliveira¹ , Melina Pezzo Bustamante¹ ,
Mariléia Chaves Andrade^{1,2,*} 

¹Departamento de Microbiologia, Faculdade de Medicina de Itajubá. Itajubá, Minas Gerais, Brasil.

²Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

Recebido em 18 de junho de 2020, aceito em 22 de setembro de 2020; publicado online em 26 de novembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

COVID-19
Imunoterapia
Imunologia
SARS-CoV-2

RESUMO

Com o surgimento da COVID-19, iniciou-se uma constante pesquisa sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 e suas perspectivas terapêuticas. Com evidente contribuição da atividade imunológica na patogênese da COVID-19, destacam-se as principais perspectivas imunoterapêuticas em desenvolvimento. Ainda, se investiga o envolvimento da neutrofilia e da formação de *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) no agravamento do quadro clínico. Portanto, acredita-se que controlar atividade de neutrófilos e a formação de NETs seja um dos caminhos para atenuar a gravidade da doença. Outra proposta é a administração de plasma convalescente ou imunoglobulina (IgG) intravenosa, que neutralizariam a entrada do vírus nas células e modularia a resposta imune. No entanto, os tratamentos ainda não são definitivos e carecem de resultados favoráveis.

KEYWORDS

COVID-19
Immunotherapy
Immunology
SARS-CoV-2

ABSTRACT

With the appearance of COVID-19, constant research on SARS-CoV-2 infection and its therapeutic prospects have begun. With an evident contribution of immunological activity to the pathogenesis of COVID-19, we highlight the main immunotherapeutic perspectives under its development. The involvement of neutrophilia and the formation of NETs (Neutrophil Extracellular Traps) is still being investigated as the clinical situation is worsening. One way to mitigate disease's severity is by controlling neutrophil activity and the formation of NETs. Another way is to administer convalescent plasma or intravenous immunoglobulin (IgG) that can neutralize the entry of the virus into cells and modulate the immune response. However, the treatments are not yet definitive and lack favorable results.

*Autor de correspondência:

Departamento de Microbiologia, Faculdade de Medicina de Itajubá.
Av. Rennó Junior, 368. Medicina. Itajubá, MG, Brasil | CEP: 37502-138
Fone: (35) 3629-8700
E-mail: andrade.marileia@gmail.com (Andrade MC)

Este estudo foi realizado na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt)

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v10i4.1002>

Como citar este artigo: Cavalcanti LGH, Oliveira LX, Bustamante MP, Andrade MC. Perspectivas imunoterapêuticas para COVID-19. Rev Cienc Saude. 2020;10(4):6-9. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v10i4.1002>

2236-3785/© 2020 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença

CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR)



INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*CO*rona*V*irus*D*isease-19) é uma doença sistêmica causada pelo vírus denominado Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). Os primeiros relatos de casos dessa doença ocorreram em dezembro de 2019 na China e, desde então, já atingiu diversos países e infectou mais de cinco milhões de pessoas pelo mundo, sendo considerada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde março de 2020¹. Números de infectados aumentam acentuadamente e com muita rapidez, colocando uma pressão jamais vista nos sistemas de saúde mundiais e, também, nos centros de pesquisas. Assim, destacaremos perspectivas imunoterapêuticas que estão sendo pesquisadas/ desenvolvidas.

DESENVOLVIMENTO

Dentre outros fatores, a gravidade da COVID-19 relaciona-se à “tempestade de citocinas”, uma complexa rede de eventos moleculares, associada ao agravamento do quadro e a disseminação da resposta inflamatória. À luz da busca de conhecimento da fisiopatologia da doença, fica cada vez mais claro que a atividade imunológica está em desequilíbrio nos pacientes graves, e a patogênese tem envolvimento molecular e celular. Nesse sentido, estratégias terapêuticas de fundamentação imunológica podem ter um papel integrativo ou complementar importante no abrandamento da COVID-19, caso o paciente esteja em uma fase de evolução onde a imunopatogênese assume o protagonismo.

Uma opção terapêutica quando não existe vacina ou medicamentos específicos para tratamento de infecções emergentes é a imunoterapia passiva intravenosa (imunoglobulina intravenosa, Iglv), pela utilização de plasma convalescente. Consiste em transferir anticorpos neutralizantes IgG específicos para SARS-CoV-2 por meio do plasma transfundido, capazes de neutralizar o vírus e ativar o sistema complemento para eliminação viral². Estudos utilizando essa terapia em pacientes graves com COVID-19 mostraram potencial benefício ao reduzir o tempo de internação e a carga viral, além de resolução radiológica do quadro e melhora da sobrevida³.

A terapia de imunoglobulina intravenosa desempenha um papel importante na prevenção de infecções em pacientes que apresentam algumas imunodeficiências. O uso desses anticorpos tem aplicações muito além da neutralização de microrganismos ou suas toxinas, mas também expansão de linfócitos T com funções reguladoras, modulação da resposta imune pelo bloqueio da produção de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e leucócitos, além de supressão de linfócitos T inflamatórios. Essa imunoterapia pode ser combinada com drogas antivirais para fortalecer a resposta imune contra patógenos^{4,5}. Outra combinação sugerida seria usar a terapia Iglv com um anticoagulante, por exemplo, a heparina de baixo peso molecular, justificado por infecções serem uma causa comum de coagulação intravascular disseminada como observado em pacientes graves de COVID-19⁶. No entanto, essa é uma hipótese terapêutica que ainda não

possui respaldo científico suficiente para assegurar sua eficácia e, por isso, deve ser submetida a mais estudos.

A interleucina-6 tem sido implicada como um biomarcador de gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que estudos mostram um aumento dos níveis séricos em pacientes com COVID-19 grave em comparação com aqueles que possuem a doença na forma não complicada⁷. Alguns medicamentos estão sendo testados para atuarem nessa vertente, como o tocilizumabe (anticorpo monoclonal humano anti-receptor de IL-6) e o siltuximabe (anticorpo anti-IL-6)⁸. Assim como a IL-6, altos níveis do fator de necrose tumoral (TNF, *Tumor Necrosis Factor*) correlacionam-se com quadros graves da COVID-19, sendo esta uma das principais citocinas pró-inflamatórias produzidas no fenômeno de “tempestade de citocinas”⁹. Portanto, terapias anti-TNF podem ter um papel importante no controle da evolução do quadro clínico, ou mesmo, associado a outras terapias, possibilitando um cenário resolutivo¹⁰, mas também atentando-se para os eventos indiretos ao organismo do bloqueio dessa importante molécula da resposta inflamatória contra patógenos.

Mais um potencial terapêutico relaciona-se à flagelina, uma proteína estrutural do flagelo de bactérias gram-positivas e gram-negativas móveis. Acredita-se que a flagelina possa ser usada para ativar uma resposta inflamatória da imunidade inata, que teria uma eficácia contra o SARS-CoV-2. Essa proteína parece ser capaz de induzir a produção de IFN- β , um tipo de interferon exclusivamente antiviral, e sua utilização se torna uma potencial forma de restaurar as defesas imunológicas antivirais que são prejudicadas durante infecções por Coronavírus⁴. A flagelina se liga ao receptor *Toll-like 5* (TLR5) em células do sistema imune inato, como as células dendríticas, e induz a produção de IL-22, uma importante interleucina de respostas inflamatórias. Experimentalmente essa estratégia foi capaz de eliminar uma infecção por rotavírus em camundongos imunossuprimidos e imunocomprometidos⁴.

A neutrofilia observada em muitos pacientes graves com COVID-19 e o infiltrado de neutrófilos no pulmão aponta para a participação dessas células na imunopatogênese e no agravamento do quadro inflamatório¹¹. Além dos mecanismos anti-infecciosos clássicos de neutrófilos, no caso da infecção pelo SARS-CoV-2, a morte dessas células também fornece atividade contra patógenos, através das armadilhas extracelulares de neutrófilos - NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*). São estruturas semelhantes a teias, compostas por DNA e proteínas, que envolvem os patógenos inativando-os ou pelo menos impedindo a sua propagação local nos tecidos do hospedeiro¹¹. Entretanto, os produtos moleculares e proteicos de neutrófilos em processo de morte também desencadeiam ativações inflamatórias, e o desequilíbrio desse mecanismo está associado a doenças autoimunes, trombose, desconforto respiratório e obstrução de pequenas vias aéreas, causando inflamação¹². Dessa forma, pesquisadores acreditam que controlar a formação de NETs seja um dos caminhos para inibir a “tempestade de citocinas” e, conseqüentemente, diminuir a gravidade da COVID-19. Em uma perspectiva terapêutica complementar, caso essa atividade seja confirmada, a desoxirribonuclease I

(DNase I) é sugerida como tratamento para degradar o material genético extracelular fornecido no processo de NETs⁴. Além disso, como prevenção, existe a perspectiva de desenvolvimento de medicamentos direcionados para a inibição das moléculas formadoras do processo intracelular de desorganização do material genético e eventos moleculares associados¹¹.

Sendo a imunopatogênese protagonista nos quadros graves da COVID-19, alguns estudos sugerem o uso do hormônio melatonina, fundamentado em sua gama de propriedades biológicas. Sabe-se que essa molécula bioativa possui atividade anti-inflamatória por reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que poderia contribuir para atenuar a “tempestade de citocinas”, tão marcante na patogênese da doença. Acredita-se que a infecção pelo SARS-CoV-2, assim como outras infecções virais, gere uma grande quantidade de produtos oxidados, e a atividade antioxidante da melatonina justificaria seu uso nessa infecção. Outros benefícios gerais seria sua atuação na regulação imune, promovendo maturação das células NK (*Natural Killers*), linfócitos T e B, granulócitos e monócitos¹³. Ademais, a melatonina também melhora o estado geral do paciente e previne possíveis complicações neurológicas, renais, cardiovascular e hepática, diminui edema, diapedese e

melhora choque séptico. Esses efeitos adjuvantes justificam seu uso não somente para atenuação da síndrome respiratória. Não é notória a evidência direta do uso da melatonina na COVID-19, mas modelos experimentais em animais e humanos mostraram validade, segurança e benefício¹³.

CONCLUSÃO

Assim, mesmo com todas essas alternativas, ainda há carência de informações sistematizadas concretas sobre como vencer a batalha contra a COVID-19. A ciência trabalha a todo vapor para descobrir algo sólido, mas ainda carece de estudos e, principalmente, resultados consistentes e com evidências suficientes para aplicação em escala clínica. Todos os profissionais da saúde, juntamente com as autoridades governamentais, lutam, com as armas que possuem, para impedirem o aumento dos números de infecção e de mortes. O futuro é incerto e as consequências de tudo isso não são claras. O “normal” já não será mais o mesmo e, por isso, nos resta torcer para que ele seja, no mínimo, melhor.

REFERÊNCIAS

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> PMID:32346093 PMCID:PMC7187672
2. Junior DML, Santis GC, Bordin JO. COVID-19 convalescent plasma transfusion. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(2):113-5. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.003> PMID:32313872 PMCID:PMC7164882
3. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with covid-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783> PMID:32219428 PMCID:PMC7101507
4. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics.* 2020;52(5):217-221. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00033.2020> PMID:32275178
5. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2272. <https://doi.org/10.3390/ijms21072272> PMID:32218340 PMCID:PMC7178250
6. Ling L, Lianfeng Lu, Wei C, Taisheng L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID:32196410 PMCID:PMC7170333
7. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;e2141. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
8. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;102452. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452> PMID:32291137 PMCID:PMC7151347
9. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9. <https://doi.org/10.1172/JCI137244> PMID:32217835 PMCID:PMC7190990
10. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020;395(10234):1407-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)
11. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652> PMID:32302401 PMCID:PMC7161085
12. Schönrich G, Raftery MJ. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. *Front Immunol.* 2016;7:366. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00366> PMID:27698656 PMCID:PMC5027205
13. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020;250:117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583> PMID:32217117 PMCID:PMC7102583

Conflitos de interesse: Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Contribuição individual dos autores:
 Concepção e desenho do estudo: MCA
 Análise e interpretação dos dados: Não se aplica
 Coleta de dados: LGHC, LXO, MPB
 Redação do manuscrito: LGHC, LXO, MPB

Revisão crítica do texto: MCA
Aprovação final do manuscrito*: MCA, LGHC, LXO, MPB
Análise estatística: Não se aplica
Responsabilidade geral pelo estudo: MCA

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

Informações sobre financiamento: não se aplica.