



ARTIGO DE REVISÃO

O Papel da Imunidade Inata na COVID-19

The Role of Innate Immunity in COVID-19

Luiz Henrique Silva de Sordi¹, Isabela Sales Oliveira Magalhães¹, Daniela Abreu Casselhas¹, Mariléia Chaves Andrade^{1,2,*}

¹Faculdade de Medicina de Itajubá, Itajubá, MG, Brasil.

²Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.

INFORMAÇÕES GERAIS

Recebido em: 10 de junho de 2020
Aceito em: 02 de julho de 2020

Palavras-Chave

Armadilhas extracelulares
Imunidade inata
Infecções por coronavírus
Neutrófilos

Keywords

Coronavirus infections
Extracellular traps
Innate immunity
Neutrophils

RESUMO

O sistema imune apresenta papel importante na pandemia da COVID-19, pois está envolvido na patogênese e agravamento da doença. O objetivo desta revisão é abordar os aspectos da imunidade inata na COVID-19, especialmente o papel dos neutrófilos. O sistema imune inato corresponde à primeira defesa do organismo, porém é necessário um equilíbrio para obter efetividade contra o invasor sem lesar excessivamente o hospedeiro. O desequilíbrio imune está relacionado com quadros mais graves e à ativação aberrante de neutrófilos, sendo a linfopenia e a neutrofilia preditores de pior prognóstico em pacientes com COVID-19. Especula-se que a neutrofilia seja uma importante fonte para formação excessiva de NET (*Neutrophil Extracellular Traps*), levando ao aumento da resposta inflamatória e evolução desfavorável da doença. As NET também estão associadas à tempestade de citocinas, outro mecanismo relacionado a gravidade da COVID-19. Portanto, estratégias que envolvam a imunomodulação podem ter um papel importante no controle da doença.

ABSTRACT

The immune system plays an essential role in the COVID-19 pandemic, as it is involved in the pathogenesis and worsening of the disease. The purpose of this review is to address aspects of innate immunity in COVID-19, especially the role of neutrophils. The innate immune system corresponds to the organism's first defense, but a balance must be effective against the invader without harming the host excessively. An immune imbalance is related to more severe conditions and aberrant neutrophil activation, with lymphopenia and neutrophilia being predictors of a worse prognosis in patients with COVID-19. Neutrophilia is speculated to be an important source for the excessive formation of NET (*Neutrophil Extracellular Traps*), leading to increased inflammatory response and unfavorable evolution of the disease. NETs are also associated with the cytokine storm, another mechanism related to COVID-19's gravity. Therefore, strategies involving immunomodulation may have an essential role in controlling the disease.

CC BY-NC-SA 4.0 2020 RCSHCI 

Introdução

O surto da atual síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2, foi relatado pela primeira vez em Wuhan, na

China, no final de dezembro de 2019 e se espalhou rapidamente para diversas regiões. Foi declarado, em janeiro de 2020, como uma emergência de saúde pública de interesse internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em fevereiro, a OMS anunciou que o vírus causava a doença COVID-19 e em poucas semanas foi declarada a situação de pandemia¹⁻⁴.

A transmissão do vírus ocorre pela inalação de gotículas infectadas ou, de forma indireta, pelo contato com superfícies contaminadas. Existe a possibilidade de transmissão fecal-oral, mas até o momento não existem evidências relevantes que a comprovem^{5,6}. As manifestações clínicas são variadas, desde pacientes assintomáticos até casos graves com falência múltipla de órgãos. Os sintomas mais comuns são febre, tosse, dor de

***Correspondência:**

Faculdade de Medicina de Itajubá, Av. Renó Júnior, 368 - São Vicente, Itajubá, MG, Brasil | CEP: 37502-138
Telefone: (35) 3629-8700
E-mail: andrade.marileia@gmail.com

cabeça, fadiga, dor de garganta, dispneia e mialgia. No entanto, uma parcela de pacientes progride com pneumonia, insuficiência respiratória e outros sinais de gravidade que tornam necessários os cuidados intensivos para tentar evitar desfechos fatais⁷⁻⁹.

Atualmente, não há vacina eficaz ou tratamento específico contra a COVID-19. Estudos cada vez mais fundamentados comprovam que o sistema imune está envolvido na patogênese da doença e no agravamento do quadro clínico, sendo este o principal alvo de pesquisadores para busca da cura, principalmente devido a muitas pessoas infectadas não apresentarem sintomas^{1,2,10}. Em casos graves tem sido descrito a relação com hipercitocinemia e um desequilíbrio na atividade imunológica, demonstrado por variações em subconjuntos celulares, como a linfopenia e a neutrofilia^{11,12}.

Embora certamente isso envolva imunidade adaptativa e sugira que a vacinação desempenhe um papel central na melhoria dessa pandemia, a imunidade inata tem se mostrado potencial para combater o COVID-19^{2,10}. Nesta revisão, o objetivo é abordar os aspectos da imunidade inata na COVID-19, especialmente o papel dos neutrófilos.

Desenvolvimento

Interação patógeno-hospedeiro na infecção por SARS-CoV-2

A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é utilizada como receptor para entrada celular pelo SARS-CoV-2, sendo tal receptor muito disponível em pneumócitos tipo II, células caliciformes e células ciliadas encontrados nas vias aéreas¹³. Além disso, é possível encontrar ACE2 em outros tecidos, como no epitélio intestinal, endotélio vascular e células cardíacas, o que pode sugerir um tropismo sistêmico do vírus e uma explicação para as manifestações da COVID-19¹⁴.

A partir da infecção viral, o sistema imune inato é considerado a primeira fase de defesa e pode ter um papel essencial no controle da doença. O conhecimento acerca da resposta imune específica ainda é limitado, mas se sabe que o reconhecimento ocorre através de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) via receptores, que desencadeia a liberação de citocinas, principalmente de interferon do tipo 1 e citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas geram respostas antivirais e ativação da imunidade adaptativa¹³⁻¹⁶.

A resposta imune é essencial para eliminação do vírus, mas é necessário um equilíbrio para que se obtenha efetividade contra o invasor sem lesar os órgãos e tecidos do hospedeiro de forma excessiva. Além desse desequilíbrio imune estar relacionado com quadros mais graves, a evasão de respostas imunes iniciais tem sido levantada como hipótese para pior prognóstico de COVID-19 em comparação com quadros leves e assintomáticos^{15,16}.

O papel dos neutrófilos e de suas armadilhas extracelulares na COVID-19

Está muito bem esclarecido na literatura que neutrófilos têm ação microbicida fundamental contra

bactérias, mas não é muito típica sua participação nas respostas antivirais¹⁷. No entanto, estudos têm atribuído a resposta exacerbada de pacientes com pneumonia grave associada ao COVID-19 à ativação aberrante de neutrófilos. Esses pacientes teriam aumento da inflamação pulmonar, secreções mucosas espessas nas vias aéreas, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias séricas, danos pulmonares extensos e microtromboses. A leucocitose e neutrofilia são características da infecção aguda, mas, segundo Wang et al.⁹, a neutrofilia prediz pior prognóstico em pacientes com COVID-19^{9,10,18}.

Além disso, na COVID-19, especula-se que o agravamento do quadro pulmonar e outras consequências sistêmicas estariam relacionadas com a morte dos neutrófilos e a expressiva formação das NET (*Neutrophil Extracellular Traps*), armadilhas extracelulares de material genético expelido juntamente com proteases, o que contribuiria para um aumento da resposta inflamatória e uma evolução desfavorável da doença^{10,19}.

As NET são redes extracelulares constituídas por material genético de neutrófilos, enzimas oxidantes e proteínas microbidas. Possuem a função de erradicar patógenos, porém, quando não reguladas adequadamente e produzidas excessivamente, têm potencial de desencadear uma cascata de reações inflamatórias, a qual gera destruição de tecidos, trombose microvascular e danos permanentes no sistema respiratório, cardiovascular e renal. As enzimas-chave para sua formação são a elastase e a arginina-peptidil deiminase 4. Marcadores de NET podem ser encontrados no soro de pacientes como níveis elevados de DNA sem células, mieloperoxidase-DNA e histona citrulinada H3, sendo os dois últimos marcadores altamente específicos^{10,20,21}.

O papel patogênico das NET é reconhecido em diversos estudos e sua importância foi relatada em vários estados inflamatórios, incluindo sepse, trombose e insuficiência respiratória^{20,22-24}. Dentre as patologias pulmonares com participação importante das NET destaca-se a SRAG. Foi demonstrado que tanto a extensão da iniciação de NET quanto o nível de seus marcadores no sangue dos pacientes podem se correlacionar com a gravidade e a mortalidade da COVID-19^{10,20,21,25}.

No estudo de Zuo et al.²⁰, foi descrito a presença dos marcadores de NET em soros de pacientes hospitalizados com COVID-19 e também a capacidade de formação de NET dos neutrófilos em contato com o vírus *in vitro*, mas até o momento não foi possível definir causalidade e correlação com a gravidade²⁰. Vale destacar que o infiltrado de neutrófilos nos capilares pulmonares, o extravasamento no espaço alveolar e a mucosite neutrofílica são achados de autópsias de pacientes com COVID-19 grave. É possível que essa neutrofilia seja uma importante fonte para formação excessiva de NET^{20,26}.

Tempestade de citocinas e sua relação com a gravidade da COVID-19

Outro mecanismo relacionado a forma grave de COVID-19 é a tempestade de citocinas, representada por concentrações elevadas de IL1 β , IL2, IL6, IL7, IL8, IL10, IL17, IFN- γ , MCP1, G-CSF e TNF- α ¹⁰. Dentre várias funções, esses mediadores inflamatórios apresentam a capacidade de induzir a expressão de moléculas

quimioatraentes relacionadas à atração de neutrófilos e monócitos para o tecido pulmonar, resultando em uma infiltração excessiva e consequente lesão. A elevada concentração de citocinas, principalmente IFN- γ , atua na indução de apoptose de células endoteliais e epiteliais do pulmão, danificando as barreiras microvasculares e alveolares, levando a extravasamento vascular e edema alveolar, e consequentemente a um quadro de hipóxia^{10,27}.

É importante ressaltar que existe uma relação de NET com a hiperCitocinemia. As NET podem induzir macrófagos a secretar IL1- β que irá auxiliar na formação de novas NET e na produção da IL6, sabidamente relacionada com a gravidade do quadro clínico na COVID-19^{20,21}. A produção aumentada de NET e IL1- β pode acelerar a descompensação respiratória, formação de microtrombos e respostas imunes exacerbadas. A ativação da IL-6 está fortemente associada a um estado pró-inflamatório. Todos esses fatores levarão a uma inflamação progressiva e incontrolável^{20,21,25}.

Perspectivas terapêuticas

Atualmente, não existem tratamentos comprovadamente eficazes ou aprovados para a COVID-19. A abordagem do tratamento clínico consiste no manejo sintomático e na oxigenoterapia, com ventilação mecânica para pacientes com insuficiência respiratória. Vários medicamentos antivirais estão sendo testados, incluindo o remdesivir, um pró-farmaco análogo de nucleotídeo que

inibe a polimerase do RNA viral. Contudo, até o momento nenhum foi especificamente aprovado para o COVID-19. Além do desenvolvimento de vacinas e técnicas que visam diretamente o vírus, os tratamentos que abordam a imunopatologia da infecção se tornaram um foco importante^{16,28}.

O desequilíbrio imune, especialmente de neutrófilos, associados a tempestade de citocinas podem estar relacionados com a gravidade da COVID-19. Portanto, os imunomoduladores, como anticorpo monoclonal e corticosteroides, podem ser estratégias terapêuticas para atuar em vias de sinalização imunológica no tratamento, assim como aqueles medicamentos que envolvam a inibição do recrutamento excessivo de neutrófilos e síntese de NET²⁹⁻³⁰. É possível que mais de um mecanismo patogênico esteja relacionado com a gravidade da doença, sendo necessário estudos adicionais envolvendo imunopatogênese e alvos terapêuticos.

Conclusão

A COVID-19 é uma doença de espectro clínico variável, sendo o desequilíbrio da atividade imunológica e a tempestade de citocinas relacionados com pior prognóstico. Nesse sentido, estratégias que envolvam a imunomodulação e o controle da atividade neutrofílica podem ter um papel importante nos quadros graves da doença. Ainda são necessários estudos adicionais sobre a imunopatogênese e possíveis alvos terapêuticos.

Referências

- Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, Chattopadhyay S, Gewirtz AT, Joe B, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics*. 2020;52(5):217-21. doi: [10.1152/physiolgenomics.00033.2020](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00033.2020)
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi: [10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0)
- Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med*. 2020;26(5):483-495. doi: [10.1016/j.molmed.2020.02.008](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008)
- Freitas ARR, Napimoga M, Donalizio MR. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. *Epidemiol Serv Saude*. 2020;29(2):e2020119. doi: [10.5123/S1679-49742020000200008](https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200008)
- Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):259. doi: [10.1038/s41575-020-0295-7](https://doi.org/10.1038/s41575-020-0295-7)
- Singhal T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6. doi: [10.1007/s12098-020-03263-6](https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6)
- 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*. 2020;395(10223):497-506. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. doi: [10.1084/jem.20200652](https://doi.org/10.1084/jem.20200652)
- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020. 02.10.20021832 [preprint]. doi: [10.1101/2020.02.10.20021832](https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832)
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa248. doi: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)
- Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41. doi: [10.1016/j.immuni.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002)
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:108448. doi: [10.1016/j.clim.2020.108448](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448)
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-8. doi: [10.1016/j.jpha.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001)
- Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):E428-36. doi: [10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X)
- Liew PX, Kubers P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev*. 2019; 99(2):1223-48. doi: [10.1152/physrev.00012.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2018)
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1-9. doi: [10.12932/ap-200220-0772](https://doi.org/10.12932/ap-200220-0772)
- Twaddell SH, Baines KJ, Grainge Christopher, Gibson PG. The emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory

- disease. *Chest*. 2019;156(4):774–82. doi: [10.1016/j.chest.2019.06.012](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.012)
20. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: [10.1172/jci.insight.138999](https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999)
21. Mozzini C, Girelli D. The role of neutrophil extracellular traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res*. 2020;191:26-27. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.031](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.031)
22. Iba T, Levy JH, Raj A, and Warkentin TE. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. doi: [10.3390/jcm8050728](https://doi.org/10.3390/jcm8050728)
23. Ward PA, Fattahi F. New strategies for treatment of infectious sepsis. *J Leukoc Biol*. 2019;106(1):187-92. doi: [10.1002/JLB.4MIR1118-425R](https://doi.org/10.1002/JLB.4MIR1118-425R)
24. Potey PM, Rossi AG, Lucas CD, Dorward DA. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J Pathol*. 2019;247(5):672-85. doi: [10.1002/path.5221](https://doi.org/10.1002/path.5221)
25. Thierry A, Roch B. NETs By-products and Extracellular DNA May Play a Key Role in COVID-19 Pathogenesis: Incidence on Patient Monitoring and Therapy. Preprints [preprint]. 2020; 2020040238. doi: [10.20944/preprints202004.0238.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202004.0238.v1)
26. Veras FP, Pontelli M, Silva C, Toller-Kawahisa J, Lima M, Nascimento D, et al. SARS-CoV-2 triggered neutrophil extracellular traps (NETs) mediate COVID-19 pathology. *MedRxiv* [preprint]; 2020.06.08.20125823. doi: [10.1101/2020.06.08.20125823](https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125823)
27. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13. doi: [10.1016/j.jinf.2020.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037)
28. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269-270. doi: [10.1038/s41577-020-0308-3](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3)
29. Narasaraju T, Tang BM, Herrmann M, Muller S, Chow VTK, Radic M. Neutrophilia and NETopathy as Key Pathologic Drivers of Progressive Lung Impairment in Patients With COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020;11:870. doi: [10.3389/fphar.2020.00870](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00870)
30. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):84. doi: [10.1038/s41392-020-0191-1](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0191-1)

Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisem ser informados.

Contribuição dos autores:

Concepção e desenho do estudo: MCA
 Análise e interpretação dos dados: Não se aplica
 Coleta de dados: LHSS, DAC, ISOM
 Redação do manuscrito: LHSS, DAC, ISOM
 Revisão crítica do texto: MCA
 Aprovação final do manuscrito: MCA, LHSS, DAC, ISOM
 Análise estatística: Não se aplica
 Responsabilidade geral pelo estudo: MCA, LHSS, DAC, ISOM

Informações sobre financiamento: Nenhuma.