

hospitalizados. Os dados são controversos, mas é bem definido que pode suprimir a resposta antiviral do hospedeiro. Um posicionamento recente da OMS orienta a não utilização de corticosteroides sistêmicos no manejo da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causada pelo novo coronavírus fora de ensaios clínicos⁶. A dúvida que permanece é quanto aos pacientes que utilizam essas medicações cronicamente em manejo ambulatorial.

Até o momento, não há dados quanto ao impacto do uso de corticosteroides orais de manutenção em dose baixa a moderada nesses pacientes, mas em doenças alérgicas e autoimunes, o descontrole dessas doenças também poderia acarretar maior inflamação aos pacientes infectados. Nesse momento parece razoável que se evite introduzir ou aumentar a dose dessas terapêuticas em pacientes com COVID-19. Também parece lógico um raciocínio similar para drogas imunossupressoras, tanto biológicas como não biológicas. Nesse caso, a retirada de um imunossupressor sistêmico poderia acarretar descompensação da doença de base e necessidade de controle mais rápido com corticoides orais, o que poderia aumentar o risco pela infecção⁷.

Entretanto, mais frequente ainda na prática diária do alergista e imunologista é o uso dos corticosteroides tópicos, tanto inalados para asma, como nasais para rinite. Não há até o momento nenhuma evidência de que asma aumente o risco de infecção pelo novo coronavírus, nem mesmo que a pré-existência dela aumente a gravidade desses pacientes. Uma casuística chinesa publicada recentemente mostra inclusive o interessante dado de que dentre 140 pacientes hospitalizados em Wuhan, nenhum era asmático, o que seria uma prevalência bem menor do que a da população geral⁸.

Com isso, ainda não se sabe qual o papel dos corticoides inalados em pacientes com a nova infecção. Por outro lado, parece razoável pensar que um paciente com asma acometido pela COVID-19 pudesse ter um maior risco de evoluir para insuficiência respiratória. Dessa forma, e levando-se em consideração o papel protetor dos corticosteroides inalados para evitar exacerbações e até de reduzir a mortalidade por asma⁹, consideramos mandatório manter o uso dessas medicações para os pacientes com asma nos *Steps* 2 a 5 de tratamento da GINA¹⁰ até que mais estudos possam contrapor esse conceito.

Porém, com a velocidade da chegada contínua de novas informações científicas, cabe a nós, especialistas, manter-nos atualizados, utilizando-nos de boas fontes de informação para continuar provendo a melhor assistência aos pacientes com doenças alérgicas e imunológicas durante a pandemia.

Referências

1. <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5b9999999999999> [site na Internet].
2. <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46619-brasil-registra-4-256-casos-confirmados-de-coronavirus-e-136-mortes> [site na Internet].
3. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt A):21-38.
4. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin - Angiotensin - Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; in press.
5. <http://www.cardiol.br/sbcinforma/2020/20200313-comunicado-coronavirus.html> [site na Internet].
6. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) [site na Internet].
7. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 Infection and Rheumatoid Arthritis: Faraway, So Close! *Autoimmun Rev.* 2020 Mar 20:102523. Epub ahead of print.
8. Zang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Epub ahead of print.
9. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> [site na Internet].
10. <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/covid-asthma> [site na Internet].

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Marcelo Vivolo Aun
Rosana Câmara Agondi
Jorge Kalil
Pedro Giavina-Bianchi

COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxiclороquina

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):138-40.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200018>

Por muitos anos, a hidroxiclороquina, a dapsona, o metotrexato e outros medicamentos foram utilizados para o controle da urticária dos pacientes com urticária crônica espontânea (UCE) refratária aos anti-histamínicos (AH1). Após a introdução do omalizumabe, a maioria destes pacientes apresentou controle clínico mais rapidamente e com raros efeitos colaterais, sendo que suas eficácia e segurança se mostraram superiores aos demais medicamentos. Entretanto, embora a hidroxiclороquina apresente o início de ação lento para controle da UCE (chegando a 90 dias), este medicamento mostrou-se eficaz e seguro para uma parcela destes pacientes^{1,2}.

Sendo a UCE considerada atualmente uma doença autoimune, a hidroxicloroquina poderia ser uma opção para pacientes com UCE refratária aos AH1 e que apresentem uma impossibilidade para usar omalizumabe e ciclosporina. Esta carta tem como objetivo comentar o potencial efeito da hidroxicloroquina no tratamento dos pacientes com a síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e relembrar seus efeitos na resposta imune.

Após o coronavírus humano 229E (HCoV-229E) (um alphacoronavírus) e CoV-OC43 (membro da linhagem 2a do betacoronavírus) descritos na década de 1960, SARS-CoV-1 (membro da linhagem 2b do betacoronavírus) que surgiu em março de 2003, o HCoV-NL63 (membro da linhagem 1b de alfacoronavírus) descritos em 2004, HCoV-HKU1 (membro 2a de linhagem betacoronavírus) descoberto em 2005 e, finalmente, MERS-CoV que surgiu em 2012 (classificado na linhagem 2c de betacoronavírus), o novo coronavírus é o sétimo coronavírus humano descrito até esta data, responsável pela pandemia de COVID-19, denominado de SARS-CoV-2 e classificado como um betacoronavírus^{3,4}.

A média de dias para que os pacientes com quadro grave evoluam, a partir dos primeiros sintomas, para a SARS, é de 8 dias (6 a 12 dias). Uma possível explicação para essa deterioração rápida e séria é a síndrome de liberação de citocinas ou "tempestade de citocinas" (*cytokine storm*), uma superprodução de células imunes e citocinas que levam ao rápido comprometimento de múltiplos órgãos, principalmente, pulmões, rins e coração⁵.

A enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) funciona como um receptor para os coronavírus SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2. A ligação ao receptor ECA2 requer uma unidade de superfície viral denominada proteína *spike* (*S-spike*). A entrada do vírus nas células também depende de uma serina protease, a TMPRSS2 (protease transmembrana, serina 2). O SARS-CoV-2 também utiliza este receptor para infectar as células. Portanto, a entrada do SARS-CoV-2 nas células pode ser bloqueada tanto por anticorpos neutralizantes da proteína S quanto por inibidores de TMPRSS2 (mesilato de camostatato)^{6,7}.

Apesar da substancial homologia estrutural entre ECA e ECA2, seus sítios ativos enzimáticos são distintos. Diferentemente da ECA, a ECA2 não converte a angiotensina I em angiotensina II, como também os IECAs não inibem esta atividade. ECA2 é a mais potente das 3 enzimas que convertem a angiotensina II vasoconstritora para angiotensina-(1-7) que antagoniza o efeito da angiotensina II⁸. A angiotensina-(1-7) é reconhecida por ter propriedades órgão-específicas que se opõem e contrabalançam às propriedades da angiotensina II. ECA2

é uma enzima ligada à membrana e sua porção solúvel no sangue é muito baixa. O receptor de AT tipo1 (AT1), da angiotensina 2, ativa a metaloprotease 17 (ADAM17) que cliva a ECA2 na membrana, assim aumentando os níveis de ECA2 solúveis^{6,7}.

Como resultado, os inibidores da ECA (IECA) não afetam diretamente a atividade da ECA2. Teoricamente, os IECAs podem parcialmente reverter a clivagem da angiotensina II, aumentando a expressão dessa enzima na membrana celular, portanto, é improvável que isso afete a entrada do SARS-CoV-2, que depende do ECA2 ligado à membrana. Durante lesão pulmonar aguda, a ECA2 alveolar parece estar sub-regulada. Isso diminuiria o metabolismo da angiotensina II, resultando em níveis locais mais altos desse peptídeo, o que aumenta a permeabilidade alveolar e promove a lesão pulmonar⁷.

Com base nas evidências disponíveis, e apesar das preocupações e incertezas teóricas sobre o efeito dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na ECA2 e a maneira como esses medicamentos podem afetar a propensão ou a gravidade da COVID-19, os inibidores do SRAA devem ser continuados em pacientes em condição estável. Além disso, os médicos precisam estar cientes das consequências não intencionais da interrupção precoce de terapias comprovadas em resposta a preocupações hipotéticas que podem se basear em evidências experimentais incompletas⁶.

Cloroquina é uma forma amina acidotrópica da quinina que foi sintetizada na Alemanha pela Bayer em 1934. Quinina é um composto encontrado na casca das árvores de cinchona nativas do Peru e era a droga prévia de escolha contra a malária. *In vitro*, a cloroquina aparece como um agente bioativo versátil que possui atividade antiviral contra vírus de RNA tão diversos quanto vírus da raiva, poliovírus, HIV, vírus da hepatite A, vírus da hepatite C, vírus influenza A e B, vírus influenza A H5N1, vírus Chikungunya, vírus da dengue, vírus Zika, vírus Lassa, vírus Hendra e Nipah, vírus da febre hemorrágica da Crimeia-Congo e vírus Ebola, além de vários vírus de DNA, como vírus da hepatite B e vírus do herpes simplex³.

A hidroxicloroquina (HCQ) apresenta uma estrutura química muito semelhante à da cloroquina (CQ), a HCQ é um dos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Os DMARDs são amplamente utilizados no tratamento de muitas doenças reumáticas, e também demonstram uma forte capacidade imunomodulatória. A HCQ e a CQ são consideradas imunomoduladores e não imunossupressores. Em particular, o HCQ pode aumentar o pH intracelular e inibir a atividade lisossômica das células apresentadoras de antígenos (APCs), incluindo células dendríticas e células B, impe-

dindo o processamento de antígenos e a apresentação de autoantígenos no contexto do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II^{5,9}.

Esse processo reduz a ativação das células T, a diferenciação e a expressão de proteínas coestimuladoras (por exemplo, CD154 em células T CD4+) e as citocinas produzidas por células T e células B (por exemplo, IL-1, IL-6 e TNF). Enquanto isso, devido ao pH alterado de endossomas e a ligação interrompida entre receptores *toll-like* (TLR7 e TLR9) e seus ligantes RNA/ DNA, a sinalização TLR é suprimida pela administração de HCQ. No citoplasma, o HCQ também interfere na interação entre o DNA citosólico e o sensor de ácido nucleico GMP-AMP cíclico (cGAMP) sintase (cGAS). Como a sinalização TLR e a estimulação por cGAS dos genes do interferon (via STING) são impedidas pelo HCQ, a ativação subsequente da sinalização pró-inflamatória e a produção de citocinas, como interferons do tipo I, IL-1 e TNF, são atenuadas. Esses mecanismos dão forte apoio à hipótese de que o HCQ provavelmente confere a capacidade de suprimir a *cytokine storm*, desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2, através da qual a progressão da doença de leve a grave pode ser atenuada⁵.

Além de um papel na imunomodulação, a HCQ e a CQ inibem a ligação dos coronavírus ao seu receptor e a fusão à membrana, duas etapas principais necessárias para a entrada nas células. Foi demonstrado que a CQ exerce um efeito antiviral durante as condições pré e pós-infecção, interferindo na glicosilação da ECA2 e bloqueando a fusão do vírus com a célula hospedeira. A glicosilação terminal do ECA2 prejudicada pode reduzir a eficiência de ligação entre o ECA2 nas células hospedeiras e a proteína *spike* do SARS-CoV. A HCQ e a CQ se concentram nas organelas, como endossomas, vesículas de Golgi e lisossomos. Como o vírus usa endossomos como mecanismo de entrada celular, o aumento do pH dos endossomos, consequente ao uso da CQ, exerce uma influência negativa no processo de fusão do vírus e do endossomo, bloqueando a replicação e a infecção pelo coronavírus⁵.

A inibição da disseminação de SARS-CoV foi observada nas células tratadas com CQ antes ou após a infecção, sugerindo vantagens profiláticas e terapêuticas da CQ no combate ao SARS-CoV. Dado que a HCQ demonstra mecanismos moleculares semelhantes aos da CQ, é altamente provável que o HCQ tenha desempenho semelhante em termos de prevenção precoce e progressão da doença. Novamente, isso requer cuidadosos testes *in vitro* e *in vivo*⁵.

Tanto a HCQ quanto a CQ têm um bom histórico de segurança e são bem distribuídos por todo o corpo após

a administração oral, especialmente em compartimentos ácidos, como lisossomos e tecidos inflamados. Outra vantagem da HCQ e da CQ é que elas não trazem riscos de complicações infecciosas, diferentemente dos medicamentos imunossupressores, como o metotrexato e a leflunomida. Sintomas gastrointestinais, como vômitos e diarreia, são os efeitos adversos mais comuns desses dois medicamentos. Pacientes com exposição prolongada à CQ podem apresentar efeitos colaterais graves, como retinopatia, maculopatia (chamada de olho de boi), defeitos diamétricos na retina e cardiomiopatia^{5,10}.

Embora pareça ser uma esperança terapêutica para frear os danos causados pelo novo coronavírus e reduzir a morbimortalidade da COVID-19, ainda não há dados robustos que permitam prescrever essas drogas com eficácia comprovada. Diversos ensaios clínicos estão sendo realizados para tentar confirmar se elas verdadeiramente terão papel no manejo dessa nova síndrome. Enquanto isso, a diminuição da transmissibilidade e o suporte clínico, muitas vezes intensivo e invasivo, ainda são a principal intervenção terapêutica disponível.

Referências

1. Reeves GEM, Boyle MJ, Bonfied J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J.* 2004;34:182-6.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guidelines for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allerg.* 2018;73:1393-414.
3. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for Covid-19? *J Antimicrob Agents.* 2020; Epub ahead of print.
4. Li F. Structure, function, and evolution of Coronavirus spike. *Annu Rev Virol.* 2016;3:237-61.
5. Zhou D, Dai AM, Tong Q. Covid-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020; Epub ahead of print.
6. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor in patients with Covid-19. *N England J Med.* 2020; Epub ahead of print.
7. Jan Dansen AH, Epstein M, Battle D. Renin-angiotensin system blockers and the Covid-19 pandemic. *Hypertension.* 2020; Epub ahead of print.
8. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; Epub ahead of print.
9. Lotteau V, Teyton L, Peleraux A, Nilsson T, Karlsson L, Schmid SL, et al. Intracellular transport of class II MHC molecules directed by invariant chain. *Nature.* 1990;348:600-5.
10. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:155-66.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Rosana Câmara Agondi
Marcelo Vivolo Aun
Pedro Giavina-Bianchi