



ciência plural

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS POR PACIENTES COM COVID-19 INTERFERE NA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE ANGIOTENSINA II?

Does the use of monoclonal drugs by patients with COVID-19 interfere with the serum concentration of angiotensin II?

¿El uso de fármacos monoclonales por pacientes con COVID-19 interfiere con la concentración sérica de angiotensina II?

Daniel Felipe Fernandes Paiva • Universidade Estadual de Campinas • Doutorando em Odontologia com ênfase em farmacologia, anestesiologia e terapêutica • E-mail: d265738@dac.unicamp.br

Autor correspondente:

Daniel Felipe Fernandes Paiva • E-mail: d265738@dac.unicamp.br

Submetido: 25/12/2021
Aprovado: 22/07/2022

RESUMO

Introdução: uma vez conhecidos os mecanismos de patogênese do SARS-CoV-2, vários métodos de tratamento para a COVID-19 foram desenvolvidos, dentre eles destaca-se o uso dos anticorpos monoclonais para o contexto de pacientes em estágios graves da doença. **Objetivo:** compreender se o uso dos anticorpos monoclonais para tratamento da COVID-19 grave interfere nos níveis séricos da angiotensina II. **Metodologia:** Para a realização dessa pesquisa foram selecionados através do DeCS e MeSH os descritores “COVID-19”, “Angiotensin II” e “Antibodies, Monoclonal” e seus respectivos “entry terms” sugeridos pela base MeSH. Posteriormente, utilizando-se os operadores booleanos OR e AND, foi montada uma estratégia de busca, a qual foi utilizada nas bases de dados PUBMED, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library e Scopus, sem restrição de data de publicação ou idioma. **Resultados:** ao final do processo de seleção dos artigos, 29 foram selecionados para a leitura e análise completa. Nesta revisão, foram abordados diferentes tipos de anticorpos monoclonais, os quais foram oportunamente agrupados de acordo com o seu mecanismo de ação. **Conclusão:** foi possível concluir que das cinco classes de anticorpos monoclonais tratadas neste trabalho, três potencialmente podem causar alterações nos níveis séricos de angiotensina II.

Palavras-Chave: anticorpos monoclonais; angiotensina II; ECA-2; Infecções por Coronavirus.

ABSTRACT

Introduction: once the mechanisms of pathogenesis of SARS-CoV-2 are known, several methods of treatment for COVID-19 have been developed, among them the use of monoclonal antibodies for the context of patients in severe stages of the disease. **Purpose:** to understand whether the use of monoclonal antibodies for the treatment of severe COVID-19 interferes with serum angiotensin II levels. **Methodology:** For this research were selected through DeCS and MeSH the descriptors "COVID-19", "Angiotensin II" and "Antibodies, Monoclonal" and their respective entry "Terms" suggested by the MeSH database. Subsequently, using the boolean operators OR and AND, a search strategy was set up, which was used in the databases PUBMED, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library and Scopus, without restriction of publication date or language. **Results:** at the end of the article selection process, 29 were selected for reading and full analysis. In this review, different types of monoclonal antibodies were addressed, which were opportunely grouped according to their mechanism of action. **Conclusion:** it was possible to conclude that of the five classes of monoclonal antibodies treated in this study, three potentially can cause changes in serum levels of angiotensin II.

Keywords: Antibodies, Monoclonal; Angiotensin II; Coronavirus Infections;

RESUMEN

Introducción: Una vez conocidos los mecanismos de patogénesis del SARSCoV-2, se desarrollaron varios métodos de tratamiento para el COVID-19, entre ellos, el uso de anticuerpos monoclonales para el contexto de pacientes en fases graves de la enfermedad. **Objetivo:** Comprender si el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la COVID-19 grave interfiere en los niveles séricos de angiotensina II. **Metodología:** Los descriptores "COVID-19", "Angiotensina II", "Anticuerpos, Monoclonales" y sus respectivos "entry terms" (términos de entrada) sugeridos por el MeSH fueron seleccionados a través de DeCS y MeSH. Posteriormente, utilizando los operadores booleanos OR y AND, se estableció una estrategia de búsqueda que se utilizó en las bases de datos PUBMED, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library y Scopus, sin restricción de fecha de publicación ni de idioma. **Resultados:** Al final del proceso de selección de artículos, se seleccionaron 29 artículos para su lectura y análisis completos. En esta revisión se han abordado diferentes tipos de anticuerpos monoclonales, que se han agrupado oportunamente según su mecanismo de acción. **Conclusión:** Se pudo concluir que de las cinco clases de anticuerpos monoclonales tratados en este trabajo, tres pueden potencialmente causar alteraciones en los niveles séricos de angiotensina II.

Palabras clave: Anticuerpos Monoclonales; Angiotensina II; Infecciones por Coronavirus.

Introdução

Após mais de um ano desde o início da pandemia de COVID-19, protagonizada pelo vírus SARS-CoV-2 – assim nomeado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV)¹ –, descobriu-se que a patogenia dessa doença não afeta apenas o sistema respiratório². O COVID-19 é dividido em três níveis de acordo com a gravidade da doença: leve, grave e crítico³. No atual estágio de conhecimento acerca da COVID-19, compreende-se que ela deve ser caracterizada como uma doença inflamatória de caráter multissistêmico, a qual afeta, além do pulmonar, os sistemas: nervoso, cardiovascular, gastrointestinal, renal, hepático e reprodutivo².

As características que conferem tamanha infectividade a esse vírus estão presentes em seu envelope viral, o qual é composto de uma bicamada lipídica (que deriva do material celular do hospedeiro) e das proteínas estruturais. Dentre essas, há uma de aspecto trimérico – a spike – que se projeta do envelope viral e dá forma à coroa proteica característica dos coronavírus. Após a infecção viral, a spike (ou proteína S) é

clivada por proteases do hospedeiro e se divide em dois domínios (S1 e S2). O domínio S1 é o responsável por reconhecer e se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA-2), enquanto que o S2, após algumas alterações estruturais, permite a entrada do vírus na célula hospedeira por meio de fusão membranar⁴.

A ECA2 tem um amplo padrão de expressão no corpo humano, com forte presença sistema gastrointestinal, coração e rim, assim como em células alveolares tipo II nos pulmões⁵. Por sua vez, a ECA-2 é responsável por clivar a angiotensina II (Ang II) e a angiotensina 1-9 (Ang-1-9) em angiotensina 1-7 (Ang-1-7), inativando, assim, a Ang II. Esse processo é importante porque a Ang II está envolvida no processo de sinalização da apoptose, produção de espécies reativas de oxigênio, transformação epitelial em mesenquimal e retenção de líquido alvéolo-pulmonar. Desse modo, a ECA-2 funciona como um inibidor endógeno da via da ECA-2/ Ang II / AT1R e se opõe aos efeitos vasoconstritores, inflamatórios, pró-trombóticos e fibróticos associados a essa via⁶.

Ademais, a interação do SARS-CoV-2 com a ECA-2 causa a redução da conversão da Ang II em Ang (1-7), uma vez que pode ocorrer a invaginação desse receptor no momento da fusão do vírus com a membrana da célula hospedeira, resultando em uma redução na expressão da ECA-2. Decorre disso que o aumento na concentração sérica de Ang II tem potencial de acentuar os supracitados efeitos causados pela ativação do eixo ECA-2/ Ang II / AT1R⁷. Consonante a isso observou-se que o aumento da Ang II exacerbou o desconforto respiratório e que a redução de ECA2, como na infecção por coronavírus, promovia uma evolução piorada⁸.

Conhecidos os mecanismos de patogênese do SARS-CoV-2, vários métodos de tratamento para a COVID-19 foram desenvolvidos, dentre eles destaca-se o uso dos anticorpos monoclonais para o contexto de pacientes em estágios graves da doença. Embora já existam vários tipos de anticorpos monoclonais em estudo, os que receberam mais destaque na literatura atualmente são os que neutralizam interleucinas inflamatórias, tais como os anti-IL-6 e anti-TNF- α ; os que atuam inativando a proteína viral SPIKE, os anti-spike; e os anticorpos anti-ECA2, que

impedem a ligação do vírus com seu receptor na célula hospedeira por meio do bloqueio da enzima ECA-2⁹.

Diante disso, o presente estudo busca compreender, através de uma revisão integrativa da literatura, se o uso dos anticorpos monoclonais para tratamento da COVID-19 grave interfere nos níveis séricos da angiotensina II.

Metodologia

Para alcançar o objetivo proposto, foi necessária uma análise completa de todos os anticorpos monoclonais utilizados nesse tipo de tratamento, visto que todos eles apresentaram alguma interferência na fisiopatologia da doença, seja por alteração do eixo ECA-2/ Ang II / AT1R, seja por modificações na cascata inflamatória subsequente (citocinas inflamatórias e sistema complemento).

Para a realização dessa pesquisa, utilizando-se a estratégia PICO (população, incidência e contexto), foram selecionados descritores através do Medical Subject Headings (MeSH) que proporcionaram a seguinte sentença: (“COVID-19” AND “Angiotensin II” AND “Antibodies, Monoclonal”). Os respectivos termos de entrada de cada um dos descritores foram alocados em conjunto com o operador booleano OR. Tal metodologia foi replicada nos buscadores eletrônicos PUBMED, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library e Scopus. Na busca utilizando a EMBASE, os descritores MeSH foram substituídos pelos seus correspondentes Emtree como sugere a plataforma. Todas as pesquisas foram realizadas no dia 15/10/2021.

Acerca da seleção dos artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão, estabeleceu-se que para o artigo ser incluído, era necessário que ele abordasse o tema do uso de anticorpos monoclonais no tratamento da COVID-19 em estágio grave e trouxesse informações acerca de alterações do eixo ECA-2, Ang II, AT1R, citocinas inflamatórias ou modificação de funcionalidade do sistema complemento no contexto da doença. Ademais, foram excluídos artigos cujo foco estivesse no uso de anticorpos monoclonais para fins outros se não o tratamento da COVID-19, e artigos que abordassem alterações no eixo ECA-2/ Ang II / AT1R causadas pelo uso de fármacos

específicos. Não houve restrição quanto ao idioma ou data de publicação. Todos os desenhos metodológicos foram incluídos.

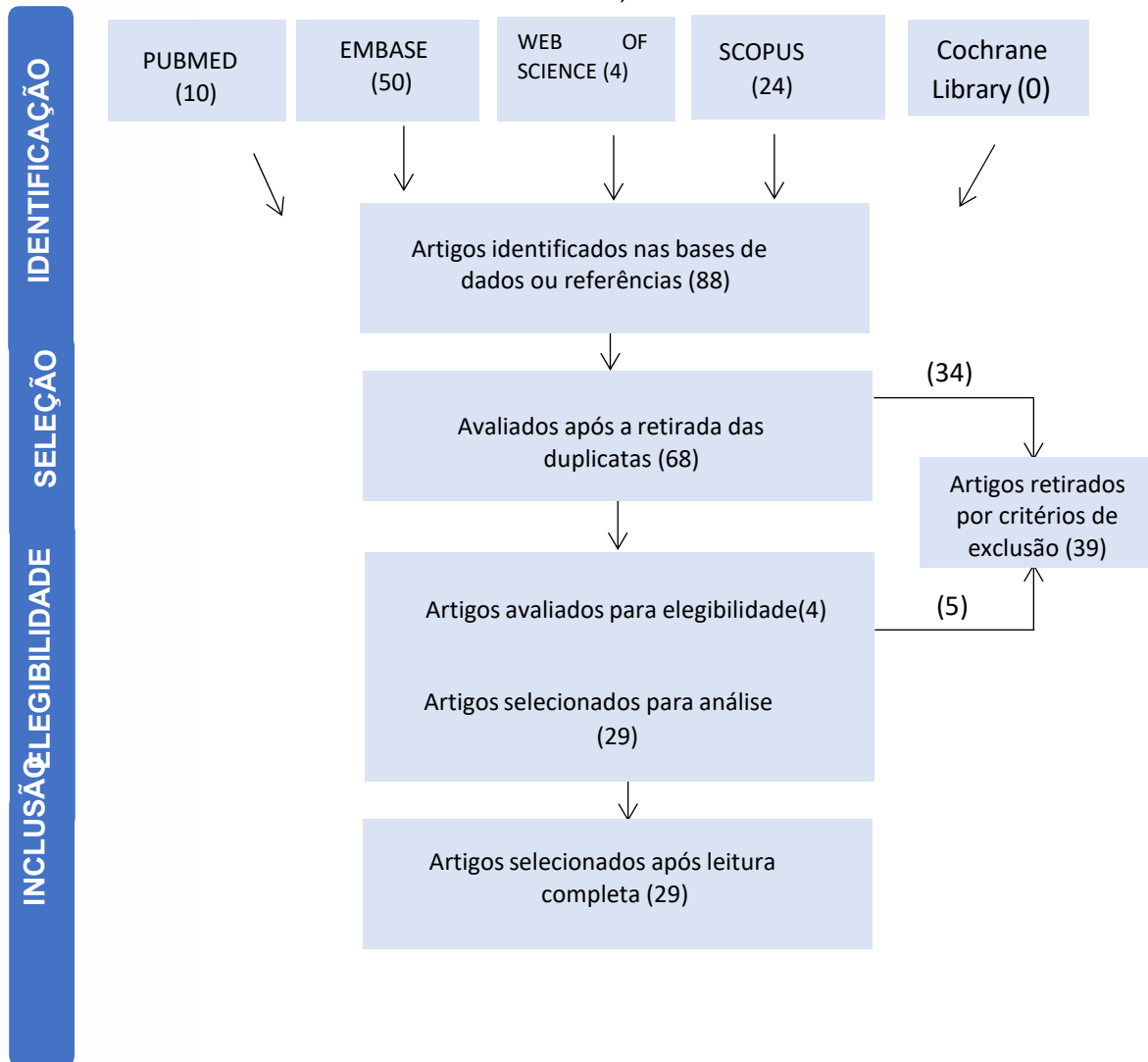
Para síntese dos dados, o revisor avaliou os artigos selecionados e seus dados foram postos em uma tabela de sumarização constando: autor e ano de publicação, anticorpos monoclonais avaliados, quais as alterações fisiopatológicas que seu uso causava em quadros de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e qual a estrutura que o anticorpo monoclonal interage.

Resultados

Ao final da busca nas bases de dados, foram encontrados 88 artigos, sendo 10 na PUBMED, 50 na EMBASE, 4 na Web of Science e 24 na Scopus. Após serem retiradas as duplicatas, restaram 68 artigos que foram analisados com base nos critérios de inclusão e exclusão. Destes, 39 foram descartados por conter critérios de exclusão, restando 29 artigos elegíveis após a leitura completa dos textos. A figura 1 ilustra esquematicamente esse processo.

Para a sumarização dos dados, o quadro 1 foi utilizado para exposição dos principais efeitos fisiopatológicos de cada anticorpo monoclonal, bem como as estruturas as quais eles interagem.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura baseado nos critérios PRISMA. Piracicaba-SP, 2021.



Quadro 1: Ação dos anticorpos monoclonais. Piracicaba-SP, 2021.

AUTOR E ANO	ANTICORPOS	ALTERAÇÃO FISIOPATOLÓGICA	ESTRUTURA AFETADA
Contini et al, 2020(10)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Citocinas inflamatórias
Sheikhi et al, 2020(11)	ECA2-Fc	Aumenta a concentração de ECA-2 solúvel	Angiotensina II e SARS-CoV-2
	sECA2-anti-CD16	Bloqueia a proteína S	Proteína viral do SARS-CoV-2
Hoevenaer et al 2020(12)	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Tocilizumab	Impede a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	sgp130Fc-anti-CD16	Bloqueia a proteína S	Proteína viral do SARS-CoV-2
Eberli et al, 2020(13)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Sarilumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Mahmudpour et al, 2020(14)	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
Chatzis et al, 2020(15)	Cilizumabe	Impede a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Curran et al, 2020(6)	Eculizumabe	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Ravulizumabe	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Ixekizumab	Inibe a ação da IL-17	Citocinas inflamatórias
Zhang et al, 2020(16)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Sarilumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Bevacizumab	Inibe a ação do fator VEGF	Endotélio vascular
Zhang et al, 2020(17)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Stutuzumab.	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Singh et al, 2020(18)	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
Drošdšal et al, 2020(19)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Meplazumab	Bloqueia a proteína CD147	O receptor CD147 da proteína viral do SARS-CoV-2
Huang et al, 2020(20)	Anticorpo ECA2-Fc	Aumenta a concentração de ECA-2 solúvel	Angiotensina II e SARS-CoV-2
Gubernatorova et al, 2020(21)	Sarilumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Smail et al, 2021(9)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Nivolumab	Inibe o PD-1	linfócitos T
	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Ravulizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Bevacizumab	Inibe a ação do fator VEGF	Endotélio vascular
	Adalimumab	Inibe a ação da TNF- α	Citocinas inflamatórias
	Emapalumab	Inibe a ação da IFN- γ	Citocinas inflamatórias
Chen et al, 2021(22)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Anti-C5	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento

	Anti-TGF- β	Inibição da expressão de TGF- β	Citocinas inflamatórias
Pawlitzki et al, 2020(23)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Satralizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
Cogan et al, 2020(24)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Sarwar et al, 2020(25)	hACE2-SARS-CoV-2 RBD	Bloqueia a proteína S	Proteína viral do SARS-CoV-2
	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Monalizumab	Inibe a NKG2A	Linfócitos T
Liu et al, 2020(26)	Anticorpo CR3022	Bloqueia a proteína S	Proteína viral do SARS-CoV-2
Datta et al, 2020(27)	mAb 47D11	Bloqueia a proteína S	Proteína viral do SARS-CoV-2
	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Sarilumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Khalaf et al, 2020(4)			
	Anticorpo anti-C5a	Bloqueia o fator C5a	Sistema complemento
	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Bevacizumab	Inibe a ação do fator VEGF	Endotélio vascular
	LY-CoV555.	Bloqueia a proteína S	Proteína viral do SARS-CoV-2
Karakas M et al, 2020(28)	Adrecizumab	Aumenta a meia vida da Adrenomedulina	Endotélio vascular
Hendricks et al, 2021(29)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Ramezankhani et al, 2020(30)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	CMAB806	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Ort; dingemans et al, 2020(31)	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Tesidolumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Anticorpo IFX-1	Inibe a ação do fator C5a	Sistema complemento
	Avdoralimab	Bloqueia o receptor C5aR1	Sistema complemento
Muslim et al, 2020(32)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
	Leronlimab	inibe o receptor de CCR5	Linfócitos T
Jean et al, 2020(33)	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6
Meini et al, 2020(34)	Lanadelumab	Bloqueia a ação do sistema Caliceína-Kinina e a liberação da bradicinina.	Bradicinina
	Anti-fator XII.	Inibe o fator XII da coagulação	Promotores da coagulação
Choi et al, 2021(35)	Eculizumab	Evita a clivagem do C5 em C5a e C5b	Sistema complemento
	Tocilizumab	Inibe a ação da IL-6	Receptor da IL-6

Dos 29 artigos analisados, 20 abordaram ^{4,9,10,12,13,15-17,19,21,25,27,29,30,32,33,35} a possível utilização de anticorpos monoclonais bloqueadores do receptor da citocina IL-6 para o tratamento de formas graves da COVID-19. Destes vinte trabalhos, 90% apontaram que o anticorpo monoclonal Tocilizumab (anti-IL-6R) é um forte candidato para o combate às tempestades de citocinas em pacientes que manifestam reações imunológicas exacerbadas ao vírus SARS-CoV-2. Para mais, dos 20 artigos que abordam o tema dos anticorpos anti-IL-6, também foram citados, embora de modo menos expressivo, os anticorpos monoclonais Cilizumabe¹⁵, Sarilumab^{13,16,21,27} Stutuzumab^{17,18,36}, Satralizumab²³ e CMAB806³⁰. Além disso, outros anticorpos relatados que também têm como ação o bloqueio de citocinas inflamatórias são os Ixekizumab⁶ (anti-IL-17), Adalimumab⁹ (anti-TNF- α) e Emapalumab⁹ (anti-IFN- γ).

Ademais, outra classe de anticorpos monoclonais bastante discutidos nos artigos analisados foram os anti-C5^{6,9,12,14,18,19,22,23,35}, os quais atuam impedindo a conversão do fator C5 do complemento nas subunidades C5a e C5b. O fator C5a é o peptídeo inflamatório mais forte na cascata do complemento que induz a liberação de citocinas pró-inflamatórias, de modo que foi demonstrada importante participação do eixo C5a-C5aR1 no desenvolvimento de síndrome da angústia respiratória aguda^{12,22}. No mais, cabe salientar que dos dez artigos que abordaram a classe dos anticorpos anti-C5, nove destacaram o potencial uso de Eculizumab^{4,6,9,12,14,18,19,22,23,35}. Contudo, apenas um artigo abordou o uso do anticorpo Anti-C5a⁴ o qual não interfere no processo de clivagem do fator C5 do complemento, permitindo assim a livre ação do fator C5b, que está envolvido no processo lise celular³².

Outra classe importante é dos anticorpos que atuam sobre o endotélio vascular. Dos quatro^{4,9,16,28} trabalhos que abordaram o uso desses anticorpos no contexto da COVID-19, três^{4,9,16} tiveram como protagonista o Bevacizumab. O seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que compete com os receptores VEGF na superfície das células endoteliais. A utilização dá-se ao fato de o VEGF ser o indutor mais forte e eficaz para aumentar a permeabilidade vascular e induzir a angiogênese, o que contribui para a formação de edema e injúria pulmonar⁹.

Acerca dos anticorpos monoclonais Nivolumab⁹, Monalizumab²⁵ e Leronlimab³², embora apresentem mecanismos de ação diferentes - inibição da proteína PD-1 e dos receptores NKG2A e CCR5, respectivamente - todos esses biofármacos resultam em alterações funcionais dos linfócitos T. Além disso, apenas o estudo de Meini et al³⁴ abordou o uso dos anticorpos Lanadelumab e Anti-fator XII, os quais atuam, respectivamente, sobre a concentração sérica da bradicinina e sobre promotores da coagulação.

No tocante aos anticorpos monoclonais que atuam especificamente sobre a subunidade S1 da proteína S do vírus SARS-CoV-2, embora nenhum anticorpo em específico tenha recebido destaque neste grupo, nos seis trabalhos^{4,11,12,25-27} em que eles foram abordados, os anticorpos sECA2-anti-CD16¹¹, sgp130Fc-anti-CD16¹², hACE2-SARS-CoV-2RBD²⁵, CR3022²⁶, mAb 47D1123) e o LY-CoV555⁴ fizeram-se presentes. Além desses, outros dois trabalhos^{11,20} abordaram o uso de anticorpo ECA2-Fc, que consiste em um anticorpo quimérico no qual fração livre da ECA-2 é associada à porção Fc dos anticorpos IgG1 humanos.

Discussão

A partir dos resultados obtidos nesse estudo, foi possível perceber que grande parte dos anticorpos monoclonais têm seu mecanismo de ação centrado no combate aos efeitos inflamatórios exacerbados que decorrem da resposta imunológica intensa, a qual é protagonizada pelas citocinas inflamatórias. No entanto, nem todos os anticorpos analisados possuíam uma ação inativadora direta sobre as citocinas inflamatórias - tal como ocorre com os anticorpos anti-IL-6^{4,9,10,12,13,15-17,19,21-25,27,29,30,32,33,35}, anti-IL-17⁶, anti-TNF- α ⁹ e anti-IFN- γ ⁹.

Nesta revisão, foram abordados diferentes tipos de anticorpos monoclonais, os quais foram oportunamente agrupados de acordo com o seu mecanismo de ação. Assim, além dos anticorpos inativadores de citocinas, também verificou-se a existência de anticorpos que atuam sobre: o sistema complemento^{4,6,9,12,14,18,19,22,23,35}; a permeabilidade endotelial^{4,9,16,28}; o bloqueio da proteína viral SPIKE^{4,11,12,25-27} e os com ação reguladora sobre os linfócitos T^{10,25,32}.

Sobre a classe de anticorpos inibidores de citocinas, foi interessante perceber que o Tocilizumab (anti-IL-6) recebeu grande destaque na literatura, ao passo que os Ixekizumab⁶ (anti-IL-17), Adalimumab⁹ (anti-TNF- α) e Emapalumab⁹ (anti-IFN- γ) receberam pouquíssimos comentários, mesmo eles agindo também sobre citocinas inflamatórias. Tal constatação é um reflexo do grande potencial inflamatório presente na IL-6 (o qual não é tão notável nas citocinas IL-17 e IFN- γ) principalmente por meio de sua via de sinalização trans¹². Cabe pontuar que o aumento dos níveis de angiotensina II resulta em maior ativação do receptor AT1R, que gera, indiretamente, uma maior produção de IL-6. Todavia, os anticorpos anti-IL-6 não parecem ter qualquer efeito sobre o nível sérico de angiotensina II.

No tocante aos anticorpos cuja ação tem como estrutura alvo afetada o sistema complemento, em especial o bloqueio do fator C5^{4,6,9,12,14,18,19,22,23,35}, cabe destacar que sua utilização resulta em diminuição da fagocitose celular, bem como da secreção de TNF- α e liberação de IL-6, a qual ocorre por ação da subunidade C5b-9, por meio da ativação dos fatores de transcrição¹⁴. Tais anticorpos não possuem interferência direta ou indireta relatada sobre os níveis séricos de angiotensina II. O que pode ser posto é que, ao inibir a produção do C5a, o recrutamento das citocinas inflamatórias é expressivamente reduzido, mecanismo esse que se opõe à ação potencialmente causada pelo aumento sérico da angiotensina II.

Baseando-se no fato de que o grande foco no tratamento COVID-19 com comprometimento pulmonar grave é reduzir a formação de edema e injúria pulmonar, é bastante plausível cogitar o uso de anticorpos anti-VEGF, uma vez que o fator de crescimento endotelial vascular aumenta a permeabilidade vascular^{4,9,16}. Entretanto só é possível e seguro afirmar ou negar sua eficácia médica com base em estudos clínicos randomizados, duplo cegos e com grupo controle. No que se refere ao eixo ECA-2/Ang II / AT1R, uma vez que o VEGF possui ação angiogênica, o que implica em maior número de células endoteliais com potencial para expressar receptores ECA-2, é possível que, em algum grau, os anti-VEGF impeçam a redução do nível sérico de angiotensina II. Contudo, tal conjectura não foi abordada pelos artigos analisados nessa revisão, portanto é necessário que outros trabalhos avaliem essa possibilidade mediante análises experimentais.

No que se refere ao anticorpo Nivolumab⁹, seu mecanismo de ação consiste em evitar que os linfócitos T ou NK (células que são responsáveis por matar o vírus) entrem precocemente em exaustão e caia nas vias da apoptose devido a super expressão e sinalização da proteína PD-1. No caso do Monalizumab²⁵, essa substância atua inibindo o receptor NKG2A. Esse processo impede que a atividade citotóxica dos linfócitos T seja inibida, visto que isso resultaria em comprometimento de sua ação contra o vírus SARS-CoV-2. Sob essa ótica, uma vez que esses dois anticorpos atuam possibilitando que os linfócitos T sejam mais efetivos na eliminação viral em questão, é possível teorizar que deve ocorrer uma ação indireta sobre a disponibilidade dos receptores ECA-2 livre e, conseqüentemente, sobre o nível sérico de angiotensina II.

A plausibilidade dessa hipótese justifica-se pelo fato de que o vírus da COVID-19 gera a invaginação desse receptor durante o processo de infecção celular²⁷, logo, isso resulta em acúmulo de angiotensina II no sangue. Por sua vez, outros trabalhos^{4,11,12,25-27} destacaram que o uso de anticorpos que atuam bloqueando a proteína viral S, teoricamente seria mais eficaz, uma vez que eles impedem a infecção celular pelo vírus. Além disso, uma vez que o vírus não tem acesso ao receptor ECA-2, essa molécula fica livre para realizar sua função fisiológica de converter a angiotensina 2 em angiotensina 1-7.

Outros dois trabalhos que também utilizaram a premissa de impedir a infecção foram os de Sheikhi et al¹¹ e o de Huang et al²⁰, os quais abordaram que aumentar a concentração de ECA-2 solúvel, por meio de um anticorpo monoclonal quimérico, poderia não só impedir a infecção viral, como permitia a redução dos níveis séricos de angiotensina II, uma vez que função catalítica da ECA-2 seria preservada. Contudo, apesar de todas as suas aparentes vantagens, foram poucos os estudos que os elencaram como potenciais terapias para o tratamento da COVID-19.

Diante dos achados, é importante classificar as limitações do presente estudo. É possível elencar, em primeiro momento, a escassez de estudos primários referentes ao uso dos anticorpos relatados, isso ocorre tanto em virtude do alto custo dos mesmos, como também do pouco tempo entre a descoberta e estudo do SARS-CoV-2. Desse modo, o presente relato enfatiza a importância das principais alternativas de

tratamento futuro frente, tanto a COVID-19, quanto a potenciais futuras patologias de efeitos semelhantes, propondo uma terapêutica eficaz e com redução dos efeitos colaterais de fármacos de amplo espectro.

Conclusões

A partir desse estudo, foi possível concluir que das cinco classes de anticorpos monoclonais tratadas neste trabalho, os anti-VEGF, reguladores dos linfócitos T e bloqueadores da proteína viral SPIKE potencialmente estão associados a alterações nos níveis séricos de angiotensina II, enquanto que os inibidores de citocinas e bloqueadores do sistema complemento não apresentaram qualquer relação com a alteração da concentração enzimática em destaque.

Todavia, é necessário reforçar que esse trabalho não analisou eficácia do tratamento clínico desses anticorpos. Reforçamos a necessidade de associação entre os presentes achados e um maior número de ensaios clínicos randomizados de forma a possibilitar estabelecer o protocolo de tratamento mais viável para cada paciente.

Referências

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
2. Spuntarelli V, Luciani M, Bentivegna E, Marini V, Falangone F, Conforti G, Rachele ES, Martelletti P. COVID-19: is it just a lung disease? A case-based review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(9):1401-1406. doi: 10.1007/s42399-020-00418-6. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32838177; PMCID: PMC7386162.
3. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov 25;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269. PMID: 33324574; PMCID: PMC7723891.
4. Khalaf K, Papp N, Chou JT, Hana D, Mackiewicz A, Kaczmarek M. SARS-CoV-2: Pathogenesis, and Advancements in Diagnostics and Treatment. *Front Immunol.* 2020 Oct 6;11:570927. doi: 10.3389/fimmu.2020.570927. PMID: 33123144; PMCID: PMC7573101.

5. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1769-1770. doi: 10.1001/jama.2020.4812. PMID: 32208485.
6. Curran CS, Rivera DR, Kopp JB. COVID-19 Usurps Host Regulatory Networks. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 14;11:1278. doi: 10.3389/fphar.2020.01278. PMID: 32922297; PMCID: PMC7456869.
7. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus [Renin Angiotensin Axis, Angiotensin Converting Enzyme 2 and Coronavirus]. *Rev Chil Pediatr*. 2020 Jun;91(3):330-338. Spanish. doi: 10.32641/rchped.vi91i3.2548. PMID: 32730512.
8. Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Angiotensin II suppression in SARS-CoV-2 infection: a therapeutic approach. *Nefrología (English Edition)*. 2020 May-June;40(3):213-6. doi: 10.1016/j.nefro.2020.06.014. Epub 2020 Jun 29. PMCID: PMC7323640.
9. Smail SW, Saeed M, Twana Alkasalias, Khudhur ZO, Younus DA, Rajab MF, Abdulahad WH, Hussain HI, Niaz K, Safdar M. Inflammation, immunity and potential target therapy of SARS-COV-2: A total scale analysis review. *Food Chem Toxicol*. 2021 Apr;150:112087. doi: 10.1016/j.fct.2021.112087. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640537; PMCID: PMC7905385.
10. Contini C, Enrica Gallenga C, Neri G, Maritati M, Conti P. A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application. *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:109876. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109876. Epub 2020 May 24. PMID: 32562915; PMCID: PMC7246020.
11. Sheikhi A, Hojjat-Farsangi M. An immunotherapeutic method for COVID-19 patients: a soluble ACE2-Anti-CD16 VHH to block SARS-CoV-2 Spike protein. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jan 2;17(1):92-97. doi: 10.1080/21645515.2020.1787066. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663051; PMCID: PMC7872019.
12. Hoevenaar M, Goossens D, Roorda J. Angiotensin-converting enzyme 2, the complement system, the kallikrein-kinin system, type-2 diabetes, interleukin-6, and their interactions regarding the complex COVID-19 pathophysiological crossroads. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020 Oct-Dec;21(4):1470320320979097. doi: 10.1177/1470320320979097. PMID: 33283602; PMCID: PMC7724427.
13. Kurz DJ, Eberli FR. Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly*. 2020 Dec 31;150:w20417. doi: 10.4414/sm.w.2020.20417. PMID: 33382450.
14. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020 Sep;133:155151. doi:

10.1016/j.cyto.2020.155151. Epub 2020 May 30. PMID: 32544563; PMCID: PMC7260598.

15. Chatzis DG, Magounaki KT, Pantazopoulos IN, Johnson EO, Tsioufis KP. COVID-19 pandemic and cardiovascular disease: where do we stand? *Minerva Cardioangiol.* 2020 Aug;68(4):347-358. doi: 10.23736/S0026-4725.20.05298-6. Epub 2020 May 29. PMID: 32472990.

16. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:59-73. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32334062; PMCID: PMC7175848.

17. Zhang DM, Chen SL. Cytokine storms caused by novel coronavirus 2019 and treatment for cardiac injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Dec;24(23):12527-12535. doi: 10.26355/eurev_202012_24050. PMID: 33336773.

18. Singh SP, Sharma P, Singh D, Kumar P, Sharma R, Sharma R. Effect of coronavirus disease in patients with kidney disease in India. *Int J Res Pharm Sci.* 2020;11(Special Issue 1):1255-9.

19. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Kotfis K, Ghavami S, et al. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID- 19) therapy. *Drug Resist Updat.* 2020;53(April):100719. doi: 10.1016/j.drug.2020.100719

20. Huang KY, Lin MS, Kuo TC, Chen CL, Lin CC, Chou YC, Chao TL, Pang YH, Kao HC, Huang RS, Lin S, Chang SY, Yang PC. Humanized COVID-19 decoy antibody effectively blocks viral entry and prevents SARS-CoV-2 infection. *EMBO Mol Med.* 2021 Jan 11;13(1):e12828. doi: 10.15252/emmm.202012828. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33159417; PMCID: PMC7799362.

21. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:13-24. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009. Epub 2020 May 20. PMID: 32475759; PMCID: PMC7237916.

22. Chen J, Wang W, Tang Y, Huang XR, Yu X, Lan HY. Inflammatory stress in SARS-COV-2 associated Acute Kidney Injury. *Int J Biol Sci.* 2021 Apr 10;17(6):1497-1506. doi: 10.7150/ijbs.58791. PMID: 33907513; PMCID: PMC8071761..

23. Pawlitzki M, Zettl UK, Ruck T, Rolfes L, Hartung HP, Meuth SG. Merits and culprits of immunotherapies for neurological diseases in times of COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Jun;56:102822. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102822. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32535547; PMCID: PMC7286830.

24. Cogan E, Foulon P, Cappeliez O, Dolle N, Vanfraechem G, De Backer D. Multisystem Inflammatory Syndrome With Complete Kawasaki Disease Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in a Young Adult. A Case Report. *Front Med*

(Lausanne). 2020 Jul 14;7:428. doi: 10.3389/fmed.2020.00428. PMID: 32760733; PMCID: PMC7371855.

25. Sarwar Z, Ahmad T, Kakar S. Potential approaches to combat COVID-19: a mini-review. *Mol Biol Rep.* 2020 Dec;47(12):9939–49. doi: 10.1007/s11033-020-05988-1

26. Liu M, Wang T, Zhou Y, Zhao Y, Zhang Y, Li J. Potential Role of ACE2 in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Prevention and Management. *J Transl Int Med.* 2020 May 9;8(1):9-19. doi: 10.2478/jtim-2020-0003. PMID: 32435607; PMCID: PMC7227161.

27. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics.* 2020 Jun 12;10(16):7448-7464. doi: 10.7150/thno.48076. PMID: 32642005; PMCID: PMC7330865.

28. Karakas M, Jarczak D, Becker M, Roedl K, Addo MM, Hein F, Bergmann A, Zimmermann J, Simon TP, Marx G, Lütgehetmann M, Nierhaus A, Kluge S. Targeting Endothelial Dysfunction in Eight Extreme-Critically Ill Patients with COVID-19 Using the Anti-Adrenomedullin Antibody Adrecizumab (HAM8101). *Biomolecules.* 2020 Aug 11;10(8):1171. doi: 10.3390/biom10081171. PMID: 32796765; PMCID: PMC7465983.

29. Hendricks CL, Herd C, Nel M, Tintinger G, Pepper MS. The COVID-19 Treatment Landscape: A South African Perspective on a Race Against Time. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 19;8:604087. doi: 10.3389/fmed.2021.604087. PMID: 33681243; PMCID: PMC7933453.

30. Ramezankhani R, Solhi R, Memarnejadian A, Nami F, Hashemian SMR, Tricot T, Vosough M, Verfaillie C. Therapeutic modalities and novel approaches in regenerative medicine for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Dec;56(6):106208. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106208. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33213829; PMCID: PMC7582055.

31. Ort M, Dingemans J, van den Anker J, Kaufmann P. Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway. *Front Immunol.* 2020 Dec 10;11:599417. doi: 10.3389/fimmu.2020.599417. PMID: 33362783; PMCID: PMC7758461.

32. Muslim S, Nasrin N, Alotaibi FO, Prasad G, Singh SK, Alam I, Mustafa G. Treatment Options Available for COVID-19 and an Analysis on Possible Role of Combination of rhACE2, Angiotensin (1-7) and Angiotensin (1-9) as Effective Therapeutic Measure. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(10):1761-1766. doi: 10.1007/s42399-020-00407-9. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32864572; PMCID: PMC7442548.

33. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):436-443. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.034. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32307245; PMCID: PMC7129535.
34. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Iuri F, Roberts AT, Suffritti C, Tascini C. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? *Front Immunol.* 2020 Aug 11;11:2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014. PMID: 32849666; PMCID: PMC7432138.
35. Choi HM, Moon SY, Yang HI, Kim KS. Understanding Viral Infection Mechanisms and Patient Symptoms for the Development of COVID-19 Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 9;22(4):1737. doi: 10.3390/ijms22041737. PMID: 33572274; PMCID: PMC7915126.
36. Sankrityayan H, Kale A, Sharma N, Anders HJ, Gaikwad AB. Evidence for Use or Disuse of Renin-Angiotensin System Modulators in Patients Having COVID-19 With an Underlying Cardiorenal Disorder. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020 Jul;25(4):299-306. doi: 10.1177/1074248420921720. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32351121.