

COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?

COVID-19, Renin-Angiotensin System, Angiotensin-Converting Enzyme 2, and Nicotine: What is the Interrelation?

Jaqueline Ribeiro Scholz,¹ Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes,^{2,3,4} José Francisco Kerr Saraiva,^{4,5} Fernanda Consolim Colombo¹

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP - Brasil

Hospital Alberto Urquiza Wanderley - Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista,² João Pessoa, PB - Brasil

Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires,³ João Pessoa, PB - Brasil

Sociedade Brasileira de Cardiologia,⁴ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Pontifícia Universidade Católica de Campinas,⁵ Campinas, SP - Brasil

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19, infecção causada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2),¹ como uma pandemia em 11 de março de 2020. Até o início do mês de junho, foram contabilizados 7 milhões de casos positivos e cerca de 400 mil mortes pela doença no mundo.² No Brasil, nesse mesmo período, foram aproximadamente 700 mil casos e cerca de 40 mil óbitos.³

Embora o vírus possa infectar indivíduos de qualquer idade, até o momento, a maioria dos casos graves foi descrita naqueles com mais de 55 anos, com comorbidades associadas, muitas delas cardiovasculares.^{4,5} Portanto, justifica-se a grande preocupação da comunidade médica em saber como atuar frente à COVID-19, em especial nessa população de maior risco e com muitas comorbidades cardiovasculares, com o objetivo de reduzir as taxas de morbimortalidade.^{4,5}

O SARS-CoV-2 usa como receptor de entrada na célula a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2),⁶ uma molécula expressa em abundância na superfície das células do endotélio, dos rins, dos pulmões e de outros órgãos. Ela é um componente do sistema renina-angiotensina (SRA), cuja sequência genômica foi descoberta em 2000.⁶ A partir de então, foi possível reconhecer um eixo compensatório das ações clássicas do SRA (eixo "protetor") para contrapor o eixo deletério causado pela produção da angiotensina 2. Do ponto de vista estrutural, a ECA-2 é semelhante à clássica; porém, do ponto de vista funcional, elas se contrapõem.⁷ Isso porque a ECA converte a angiotensina 1 em angiotensina 2 e provoca efeitos deletérios decorrentes da estimulação dos receptores

AT1, como aumento da atividade simpática, reabsorção de sal e água, vasoconstrição, inflamação, liberação de aldosterona e vasopressina, contribuindo para fibrose tecidual, disfunção do endotélio e hipertensão arterial. A ECA-2 decompõe a angiotensina 2 em seus metabólitos, incluindo angiotensina (1 a 9) e angiotensina (1 a 7), e ativa receptores mas, que são potentes vasodilatadores e, portanto, podem ser um regulador negativo do SRA.⁷ A ECA-2 é expressa em uma variedade de tecidos diferentes, incluindo as vias respiratórias superiores e inferiores, o miocárdio e a mucosa gastrointestinal.⁸ Embora sua função na saúde e na doença humana não tenha sido totalmente elucidado, ela parece ter um importante papel regulador na pressão sanguínea e na função cardíaca. O papel fisiológico da ECA-2 nas vias respiratórias é ainda desconhecido; no entanto, em camundongos, foi demonstrado que ela protege de lesões pulmonares graves relacionadas a aspição e sepse.⁹

As questões envolvendo a relação entre maior disponibilidade de receptores de ECA-2 e, possivelmente, maior susceptibilidade para a infecção pelo SARS-Cov-2 são amplamente debatidas na cardiologia, visto que o uso de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA) aumenta a expressão dos receptores da ECA-2 em diferentes tecidos, incluindo o pulmão,¹⁰ embora seja fundamental para o tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca.^{11,12} Houve discussões a respeito da substituição desses fármacos na vigência da pandemia; porém, devido à relevância no quesito eficácia e segurança no tratamento das doenças cardiovasculares e, até o momento, à ausência de evidências da relação entre o uso deles e o aumento da mortalidade pela COVID-19, há um consenso¹³ quanto à manutenção dos mesmos até haver evidências robustas que possam indicar o contrário. Na verdade, a boa notícia é que os estudos sugerem até mesmo um efeito protetor dos IECA na redução de mortalidade durante infecção pelo SARS-CoV-2, e nenhuma comprovação de aumento de risco em usuários de BRA.¹⁴

É interessante observar que outro aspecto muito relevante e polêmico também envolve a expressão da ECA-2 e se relaciona ao tabagismo. Alguns autores^{15,16} levantaram a hipótese de que a observação da baixa

Palavras-chave

COVID-19; Coronavirus/complicações; Betacoronavirus, SARS-CoV2; Syndrome Respiratory Acute; SARS-CoV2.

Correspondência: Jaqueline Ribeiro Scholz •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração - Rua Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 1º andar, bloco 2. CEP 05403-900, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: jaquelineincor@yahoo.com.br

Artigo recebido em 14/06/2020, revisado em 24/06/2020, aceito em 24/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200653>

prevalência de fumantes internados com COVID-19 na China e na França, em comparação com a prevalência mais elevada do tabagismo na população geral, possa ter relação com a menor expressão de ECA-2, provocada pela nicotina.¹⁷ Oakes et al.¹⁷ fazendo uma revisão sobre efeitos da nicotina e SRA, demonstrou que a nicotina inalada altera a homeostase do SRA pulmonar, por estimular seu eixo clássico (aumento de expressão e concentração de ECA-ANG 2) em detrimento do eixo protetor (redução de expressão e concentração de ECA-2 e angiotensina 1-7), determinando, assim, menor expressão de ECA-2. Desse modo, os defensores da hipótese¹⁶ do efeito “protetivo” da nicotina especulam que isso dificultaria a adesão do SARS-Cov-2 no epitélio respiratório. Cabe ressaltar que a média de idade dos pacientes internados com COVID-19 é mais elevada,⁴ e a prevalência do tabagismo cai significativamente com o envelhecimento, tanto porque fumantes morrem precocemente¹⁸ quanto porque deixam de fumar quando adoecem.¹⁸ Novamente, esse é um paradoxo envolvendo a expressão dos receptores de ECA-2 e o SRA.

Nesse contexto, algumas perguntas devem ser respondidas: existem dados epidemiológicos que indiquem esse efeito “protetor”? Qual é a ação da nicotina sobre o SRA no epitélio brônquico? A relação entre expressão de ECA-2 no epitélio pulmonar é semelhante entre fumantes e não fumantes? Quais as consequências da interrupção na homeostase do SRA no pulmão causada pela nicotina?

Os dados de mortalidade mostram maior risco de morte por COVID-19 em fumantes com ou sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC),¹⁹⁻²¹ e o risco de intubação é dobrado¹⁹ comparando-se fumantes com não fumantes. Esses dados corroboram o que ocorre em outras infecções virais, cujo curso é pior em fumantes.^{22,23} Considerando-se a complexidade do SRA, a nicotina pode afetar outros elementos além dos discutidos, provocando efeitos ainda não elucidados.

Estudos recentes demonstraram aumento da expressão da ECA-2 no epitélio de pequenas vias respiratórias de tabagistas e portadores de DPOC com COVID-19. Brake et al.,²⁴ por meio da imuno-histoquímica, identificaram pela primeira vez uma expressão aumentada de ECA-2 no tecido pulmonar de pacientes com COVID-19. Porém ela foi maior nos pacientes com DPOC, fumantes ou não, e em menor proporção em fumantes sem DPOC. Não se encontrou aumento da expressão de ECA-2 em indivíduos não fumantes. Leung et al.²⁵ também observaram maior expressão da ECA-2 no epitélio das pequenas vias respiratórias de pacientes com DPOC e fumantes com COVID-19, analisando material de lavado brônquico e correlacionando isso à gravidade da doença. Russo et al.²⁶ investigaram *in vitro* o mecanismo pelo qual a nicotina poderia levar ao aumento da ECA-2 nessa população. Diferentes células das vias respiratórias, como epiteliais brônquicas, epiteliais alveolares tipo 2 e fibroblastos intersticiais, expressam receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), especificamente o subtipo $\alpha 7$ -nAChR, e também os componentes do SRA. Quantificando-se a expressão de ECA-2 em células

epiteliais brônquicas em cultura, foi possível demonstrar que a nicotina promove regulação positiva (aumento da expressão de ECA-2) mediada especificamente pela sua ligação com os receptores $\alpha 7$ -nAChR. Assim, o tabagismo poderia provocar um aumento no mecanismo de captação celular para o SARS-Cov-2 por meio da sinalização da via $\alpha 7$ -nAChR.

Com esses dados, o raciocínio seria de que os pacientes tabagistas e com DPOC teriam, na verdade, mais susceptibilidade à infecção pelo SARS-Cov-2. Esse mecanismo, inclusive, foi formulado e representado em modelo esquemático (Figura 1) por Olds e Kabbani²⁷ e explica como a exposição à nicotina aumenta o risco de entrada do vírus nas células pulmonares e, conseqüentemente, como o ato de fumar pode ter impacto negativo na fisiopatologia da COVID-19.

Nesse contexto, pode-se interpretar que o papel do SRA na gravidade da infecção por SARS-CoV-2 depende menos da expressão da ECA-2 no aparelho cardiovascular e mais da expressão dele no epitélio respiratório. Isso pode justificar a não interferência na morbimortalidade por COVID-19 em usuários de IECA e BRA, bem como a falta de proteção para essa doença em tabagistas e pacientes com DPOC.

Além de as orientações terapêuticas serem parar de fumar e manter a medicação cardiovascular, o conhecimento da inter-relação da nicotina com a expressão de ECA-2 nas células do epitélio respiratório e sua interface com receptores de $\alpha 7$ -nAChR sugere a possibilidade de ações terapêuticas para tratamento da COVID 19. O uso de antagonistas seletivos de $\alpha 7$ -nAChR, como metilglicaconitina²⁸ e α -conotoxina,²⁹ pode alterar significativamente a expressão de ECA-2, podendo ser uma opção terapêutica para impedir a entrada de SARS-CoV-2 no epitélio das vias respiratórias. Futuros estudos deverão confirmar ou não essas hipóteses.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Scholz JR; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Scholz JR, Consolim F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lopes MACQ, Saraiva JFK, Consolim F.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

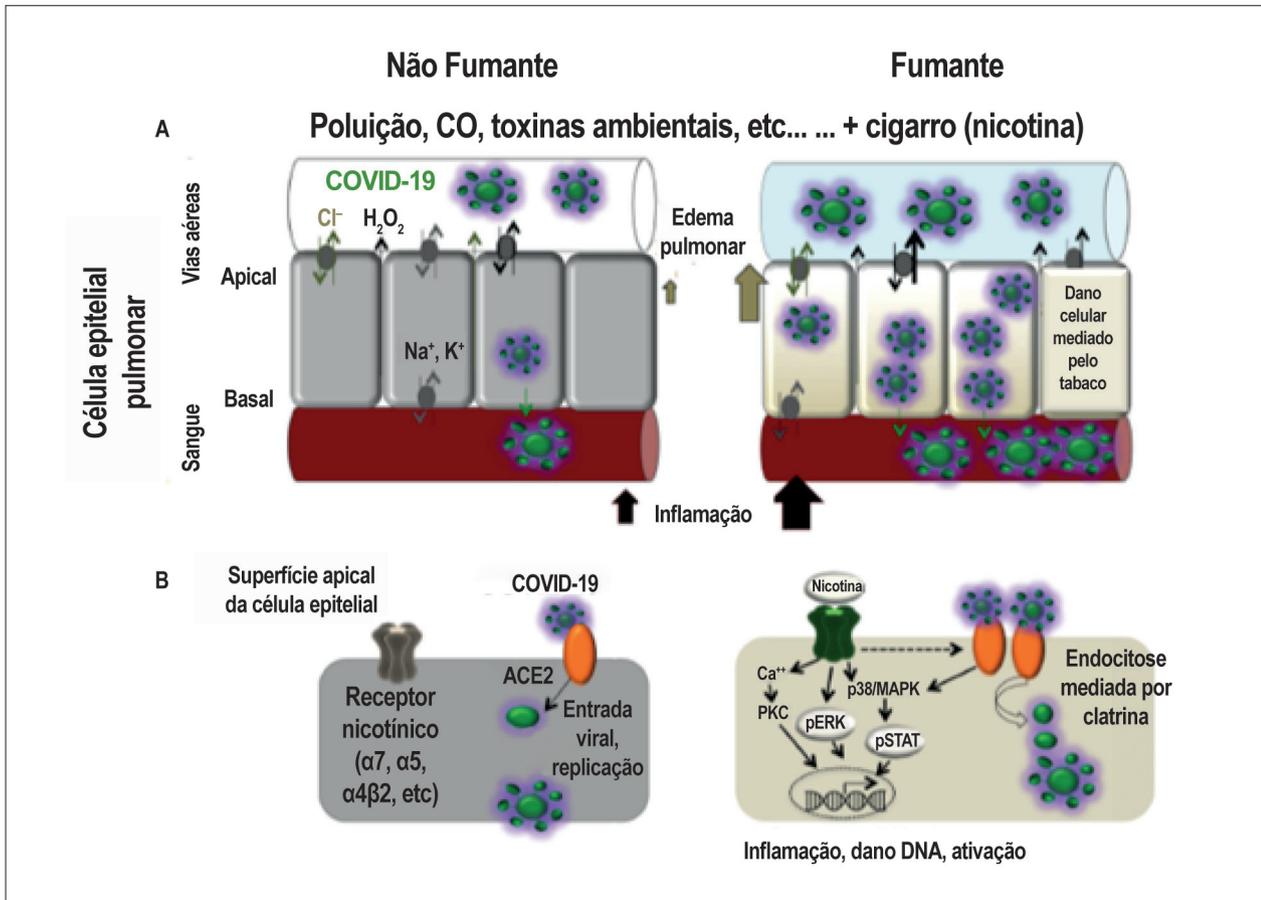


Figura 1 - Modelo esquemático de como a exposição à nicotina aumenta o risco de entrada do SARS-CoV-2 no pulmão do hospedeiro humano. A. Respostas pulmonares e imunes à infecção pelo vírus em células epiteliais de fumantes (à direita) e não fumantes (à esquerda). B. Mecanismos celulares desencadeados pela atividade de receptores nicotínicos promovem a entrada e proliferação do SARS-CoV-2 nas células epiteliais por meio da coexpressão da ECA-2. A ativação de receptores nicotínicos pela nicotina pode causar maior ativação de proteases, morte celular (apoptose) e sinalização inflamatória por meio de mecanismos que convergem nas vias de regulação e sinalização da ECA-2.

Referências

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Disponível em: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen.
2. Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). [Cited in 2020 Apr 20]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. [Acesso em 03 jun 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270-3.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese Center for Disease Control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239-42.
6. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ECA-2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000; 87(5):e1-e9.
7. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417(6891):822-8.
8. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002; 532(1-2):107-10.
9. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436(7047):112-6.
10. Campbell DJ. The site of angiotensin production. *J Hypertens*. 1985; 3(3):199-207.
11. Moser M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and calcium channel blocking agents: a review of potential benefits and possible adverse reactions. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(7):1414-21. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00096-X).
12. Li ECK, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Issue 8. Art. n.: CD009096.

13. Queiroga M, Bacal F, Hajjar LA. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). Disponível em: <http://www.cardiol.br/sbcinforma/2020/20200313-comunicado-coronavirus.html>. 2020.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323(20):2052-9.
15. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review. *Qeios*. 2020. [Cited in 2020 May 23] Available from: qeios.com/read/UJR2AW2
16. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 2020; 15(5):845-52.
17. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD et al. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 315(5):R895-R906.
18. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455):1519.
19. Zhao Q, Meng M, Kumar RWu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: a systemic review and meta-analysis doi: 10.1002/jmv.25889
20. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(5):e0233147.
21. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020; doi 10.1093/ntr/ntaa082
22. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Increased risk of COVID-19 infection amongst smokers and amongst waterpipe users. Disponível em: <https://untobaccocontrol.org/kh/waterpipes/covid-19>. Acesso em: 2 mai 2020.
23. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(1):49-55.
24. Brake SJ, Barnsley K, Lu W et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Cvid-19). *J Clin Med*. 2020; 9(3):841.
25. Leung JM, Yang CX, Tam A Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD Patients: implications for COVID-19. *Eur Resp J*. 2020; 55(5): 2000688
26. Russo PB, Giacconi R, Malavolta M et al. COVID-19 and smoking. Is nicotine the hidden link? *Eur Resp Jour*. 2020;55(6); 2001116.doi: 10.1183/13993003.01116.2020.
27. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J*. 2020.[Cited in 2020 Apr 20]. doi: 10.1111/febs.15303.
28. Panagis G, Kastellakis A, Spyraiki C Nomikos G. Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 149(4):388-96.
29. Liang J, Tae HS, Xu X Jiang T, Adams DJ, Yu R, et al. Dimerization of alpha-conotoxins as a strategy to enhance the inhibition of the human alpha 7 and alpha 9, alpha 10 nicotinic acetylcholine receptors. *J Med Chem*. 2020; 63(6):2974-85.

