

## **BIOQUÍMICA DA INTERAÇÃO DO SARS-CoV-2 COM A PROTEÍNA ACE2 E AGRAVO DA COVID-19**

Iara Bezerra de Oliveira <sup>1</sup>

### **RESUMO**

A COVID-19 é uma doença causada por um vírus, o SARS-CoV-2, da família Coronaviridae, que causa doenças respiratórias ou gastrointestinais em uma variedade de mamíferos e apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves. A pandemia causada pelo coronavírus resultou em mortes em todo o mundo no ano de 2020. Pacientes que morreram de COVID-19, muitas vezes apresentavam comorbidades, como hipertensão, diabetes e doença pulmonar obstrutiva crônica. A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) foi identificada como um fator crucial que facilita a ligação do coronavírus a entrar nas células hospedeiras. Estudos evidenciam que pacientes com comorbidades associadas a COVID-19 grave, apresentam ACE2 altamente expressa nesses pacientes, em comparação com os indivíduos controle. Esses trabalhos sugerem que pacientes com doenças crônicas pré-existentes podem ter maiores chances de desenvolver COVID-19 grave. Portanto essa pesquisa bibliográfica oferece uma compreensão da possível explicação bioquímica para o aumento da gravidade COVID-19 em pacientes com certas comorbidades em função da relação direta do SARS-CoV-2 com a proteína ACE2.

**Palavras-chave:** COVID-19, Enzima Conversora de Angiotensina 2, SARS-CoV-2, Coronavírus.

### **INTRODUÇÃO**

A família Coronaviridae compreende vírus com heterogeneidade genética que permitem a diferenciação em quatro gêneros:  $\alpha$ -coronavírus,  $\beta$ -coronavírus,  $\gamma$ -coronavírus e  $\delta$ -coronavírus. SARS-CoV-2, um novo vírus pertencer à família do coronavírus que está causando o processo global pandemia (NA ZHU et al., 2020).

Os coronavírus são vírus com morfologia esférica, apresentando na superfície partículas com picos dando aos vírions a aparência de uma coroa. Sete espécies de CoVs causam doenças humanas. Quatro destes – 229E, OC43, NL63, HKU1 – são prevalentes e causam sintomas comuns de resfriados em pessoas imunocompetentes. As outras duas espécies são o CoVs da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o CoV da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (SUN et al. 2020).

---

<sup>1</sup> Doutoranda do Curso de Engenharia e Gestão de Recursos Naturais da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [iara\\_bio@yahoo.com.br](mailto:iara_bio@yahoo.com.br).

Em dezembro de 2019, na China, um novo surto de pneumonia, com causa desconhecida, abriu as portas para a identificação de mais um CoV, o SARS-CoV-2 que é o sétimo membro da família Coronaviridae conhecido por infectar seres humanos (Sun et al. 2020). O novo coronavírus, popularizado SARS-CoV-2, causador de uma Síndrome Respiratória Aguda Grave– SARS, denominada Covid-19 (“CORona VIRus Disease” = Doença do Coronavírus) (NA ZHU et al. 2020).

O SARS-CoV codifica uma série de proteínas estruturais que facilitam a entrada celular e a montagem de vírions, das quais a proteína spike S mostrou-se importante para o vírus se ligar à célula, parecendo agir como um guia. Esta proteína é a maior do grupo de quatro proteínas estruturais (incluindo proteínas M, E e N) e contém um domínio de ligação ao receptor (RDB), um domínio de fusão e um domínio transmembranar. O RDB da proteína S se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para iniciar a entrada celular (PILLAY, 2020).

As proteínas estruturais codificadas pelo genoma de CoV-2 facilitam a entrada e a montagem dos vírus na célula hospedeira e a proteína de superfície spike S (1.273 aminoácidos) parece ser essencial para a entrada na célula. A proteína spike guia a entrada do vírus na célula através do receptor ACE2 do hospedeiro (PILLAY, 2020).

ACE2 é o receptor humano para a SARS-CoV-2, sugerindo que a proteína S representa papel importante na infectividade e que poderá ser alvo de estudos para o desenvolvimento de insumos à prevenção e tratamento da COVID-19.

Essa proteína, está presente em muitos tipos de células e tecidos, incluindo pulmões, coração, vasos sanguíneos, rins, fígado e trato gastrointestinal. Está presente nas células epiteliais, que revestem certos tecidos e criam barreiras protetoras. A troca de oxigênio e dióxido de carbono entre os pulmões e os vasos sanguíneos ocorre através desse revestimento epitelial do pulmão. O ACE2 está presente no epitélio do nariz, boca e pulmões. Nos pulmões, a ACE2 é altamente abundante em pneumócitos tipo 2, um importante tipo de célula presente nas câmaras pulmonares chamadas alvéolos, onde o oxigênio é absorvido e o dióxido de carbono residual é liberado (PILLAY, 2020).

A ACE2 está expressa na superfície das células e nada mais é do que um homólogo da já conhecida ACE (em português: ECA) – responsável pela regulação da pressão arterial dentro do Sistema Renina-Angiotensina.

Nesse sentido, a variante ACE2, descoberta no ano 2000, é muito semelhante em estrutura (cerca de 42%), mas faz o papel inverso da ACE. Enquanto a última faz vasoconstrição e consequente aumento da pressão arterial, a ACE2 promove a vasodilatação e diminui a mesma. Dessa forma é feita a regulação do Sistema Renina-Angiotensina.

O gene ACE2 geralmente é mais expresso em pacientes com doenças crônicas como hipertensão, diabetes e outras doenças cardiovasculares, o que as torna mais suscetíveis a infecção pelo novo coronavírus. Além disso, o uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), comumente usados por pacientes com diabetes e hipertensão, pode resultar em um aumento ainda maior da expressão de ACE2 devido a um mecanismo compensatório.

Sobretudo, como a entrada do SARS-CoV-2 na célula é feita principalmente por meio da ligação da proteína spike do vírus com o receptor ACE2, o aumento da expressão dessa molécula na superfície das células desses pacientes pode aumentar a chance de infecção e até mesmo influenciar na gravidade da doença.

No final de 2019, o mundo começou a viver um novo quadro de pneumonia grave identificado inicialmente em pacientes chineses. Em pouco tempo, pelo constante deslocamento de pessoas através dos países, a doença tornou-se uma pandemia levando indivíduos a morte em todo o planeta, portadores ou não de doenças crônicas.

Desse modo, a ciência do mundo inteiro tem trabalhado de forma constante para conhecer o SARS-CoV-2 e conseqüentemente a doença conhecida como Covid-19, a fim de descobrir tratamento efetivo e estratégias de imunização com a brevidade que a doença impõe.

Diante desse contexto, esse trabalho tem por objetivo apresentar diferentes aspectos científicos e a interação bioquímica da proteína ACE2 e o SARS-CoV-2, relacionando as doenças crônicas. Contribuindo, portanto, para estudos na área saúde, bem como subsidiando através de informações claras e consistentes o desenvolvimento de estratégias de cura e controle da doença.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica acerca do mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 e a sua interação com proteína ACE2 e agravos para as doenças crônicas. Para a elaboração desta revisão foi realizado um levantamento na literatura nacional e internacional utilizando os seguintes bancos de dados Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, Science Direct. Os descritores utilizados para pesquisa foram: Covid-19, angiotensina II, ECA2, doenças crônicas, SARS-CoV-2. Os critérios de inclusão para construção desse trabalho foram artigos originais e de revisão que abordavam as características gerais das doenças crônicas e mecanismo de ação do coronavírus. As informações foram devidamente captadas e analisadas para corresponder a proposta do trabalho.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca por tratamentos para COVID-19, muitos pesquisadores estão focando sua atenção em uma proteína específica que permite ao vírus infectar células humanas. Chamada de enzima conversora de angiotensina 2, ou "receptor" ACE2, a proteína fornece o ponto de entrada para o coronavírus se conectar e infectar uma ampla gama de células humanas. Isso pode ser fundamental para o tratamento desta doença.

ACE2 (Fig. 1) é um elemento vital em uma via bioquímica que é crítica para regular processos como pressão sanguínea, cicatrização de feridas e inflamação, chamada via do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). ACE2 ajuda a modular as muitas atividades de uma proteína chamada angiotensina II (ANG II), que aumenta a pressão arterial e a inflamação, aumentando os danos ao revestimento dos vasos sanguíneos e vários tipos de lesões nos tecidos. ACE2 converte ANG II em outras moléculas que neutralizam os efeitos de ANG II (KHAILANY et al. 2020).

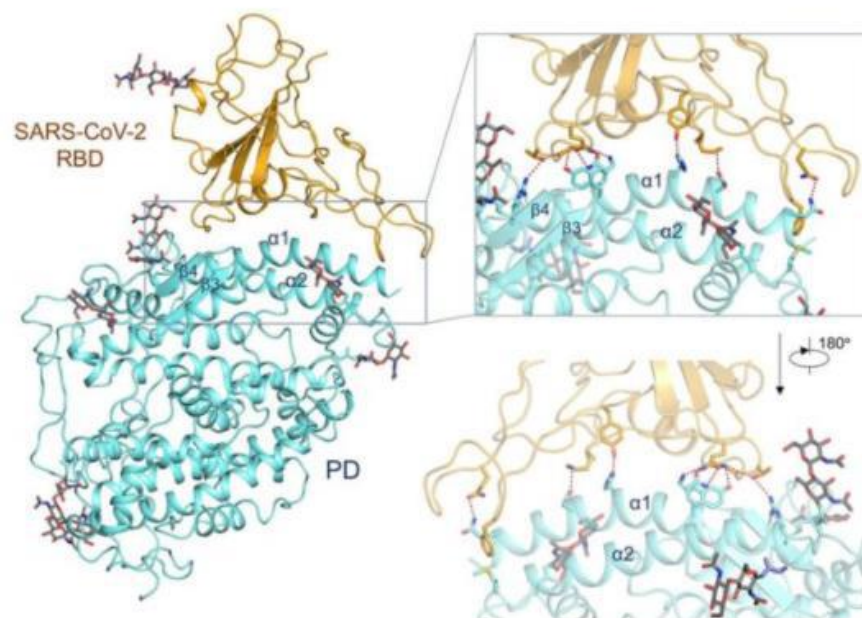


Figura 1: SARS-CoV-2 (dourado) interagindo com ACE2 (azul). (Fonte: YAN et al, 2020)



De maior relevância para COVID-19, ANG II pode aumentar a inflamação e a morte de células nos alvéolos, que são essenciais para levar oxigênio para o corpo; esses efeitos prejudiciais do ANG II são reduzidos pela ACE2 (PHAN, 2020).

A Enzima Conversora de Angiotensina II (ACE2) é o receptor celular do SARS-COV-2, assim como de outros coronavírus. Análises de cinética de ligação mostraram que SARS-COV-2 se liga a ACE2 com 10 a 20 vezes mais afinidade que SARS-COV. Além disso a comparação da interação estrutural entre as duas estruturas virais mostra vantagens na interação SARS-COV-2 e ACE2 o que pode explicar a elevada eficiência de transmissão da doença (YAN et al. 2020; CHEN et al. 2020).

O gene da ACE2 foi identificado no braço curto do cromossomo X e codifica uma metaloproteinase constituída de 805 aminoácidos, dependente de zinco, localizada na membrana (glicoproteína integral), apresentando sítio catalítico (trata-se de uma enzima) voltado para o espaço extracelular caracterizando uma ectoenzima. Por se tratar de uma carboxipeptidase, hidrolisa aminoácidos do terminal carboxila das proteínas (C terminal), convertendo Angiotensina I (AngI) em Ang (1- 9) e Angiotensina II (AngII) em Ang (1-7), sendo que a segunda reação ocorre em maior velocidade (TIPNIS et al., 2000; BOEHM; NABEL, 2002).

É expressa especialmente epitélio alveolar dos pulmões e enterócitos do intestino delgado além de células endoteliais e musculares. O fato de a ACE2 ter sido mapeada no intestino levantou a hipótese da possibilidade de transmissão orofecal para SARS-COV-2 (LAMERS et al., 2020). Os adipócitos são também células que expressam ACE2 (JIA et al., 2020) e sabe-se que obesos, em especial jovens obesos, têm maior risco de doença sintomática e grave.

Embora obesos não expressem mais ACE2, apresentam maior número de células adiposas. A expressão de ACE2 tem relação com sexo, idade e etnia. Aparece em maiores níveis no sexo masculino e nos asiáticos e altera com a idade (ZHAO et al., 2020). Isso é muito importante se pensarmos na faixa etária da população mais acometida pelos casos graves de COVID-19. Já foi constatado que nas crianças até 10 anos são as que apresentam as menores expressões do receptor. A expressão vai elevando a cada faixa etária passando por adolescentes até 17 anos, aumenta nos adultos e é maior ainda nos indivíduos com até 60 anos (BUNYAVANICH et al., 2020).

Ratos modificados geneticamente e que não expressam ACE2 não apresentam alterações na função pulmonar (CRACKOWER et al., 2002), mas a perda de ACE2 precipita a falência pulmonar aguda grave. Isso pode indicar que humanos que por algum motivo tenham

uma expressão mais baixa de ACE2 não apresentem nenhuma doença ou manifestação clínica. Contudo, ao se infectar com SARS-CoV-2, o quadro pode ser mais severo (IMAI et al., 2005).

A função fisiológica da ACE2 está relacionada ao sistema renina angiotensina e foi revisada por Yan et al. (2020).

O angiotensinogênio é produzido pelo fígado e clivado pela renina de origem renal para dar origem à Ang I (AngI-1-10), que é convertida em Ang II (Ang1-8) pela ACE. A Ang II atua em receptores de Angiotensina tipo I (AT1R) resultando em processos que agravam o dano pulmonar (vasoconstrição, proliferação de fibroblastos, apoptose de células alveolares, permeabilidade vascular pulmonar). A ACE2 promove efeitos contrários convertendo Ang II em Ang (1-7) que atua via receptores celulares do tipo “Mas”: vasodilatação e redução da fibrose, inflamação, trombose e dano pulmonar. Efeitos semelhantes a esses acontecem quando Ang II se liga a receptores do tipo AT2R. Além disso, a ACE2 também pode catalisar a conversão de Ang I em Ang (1-9), que pode ser convertida em Ang (1-7) por ACE (YAN; XIAO; LIN, 2020).

A ACE2 consiste no receptor celular do vírus, o que é um aspecto desfavorável, contudo sua atividade biológica pode proteger o organismo do hospedeiro através da redução de concentração de Ang II e conseqüentemente sua ligação aos receptores AT1R. Além disso, há indícios de que assim que o SARS-COV-2 se liga à ACE2, ocorre a endocitose e a redução de expressão da proteína (VERDECCHIA et al., 2020) (Fig. 2). Fica claro que há uma importante conexão entre a COVID-19 e a expressão e atividade de ACE2 do hospedeiro, mas possivelmente existem outros mecanismos moleculares envolvidos.

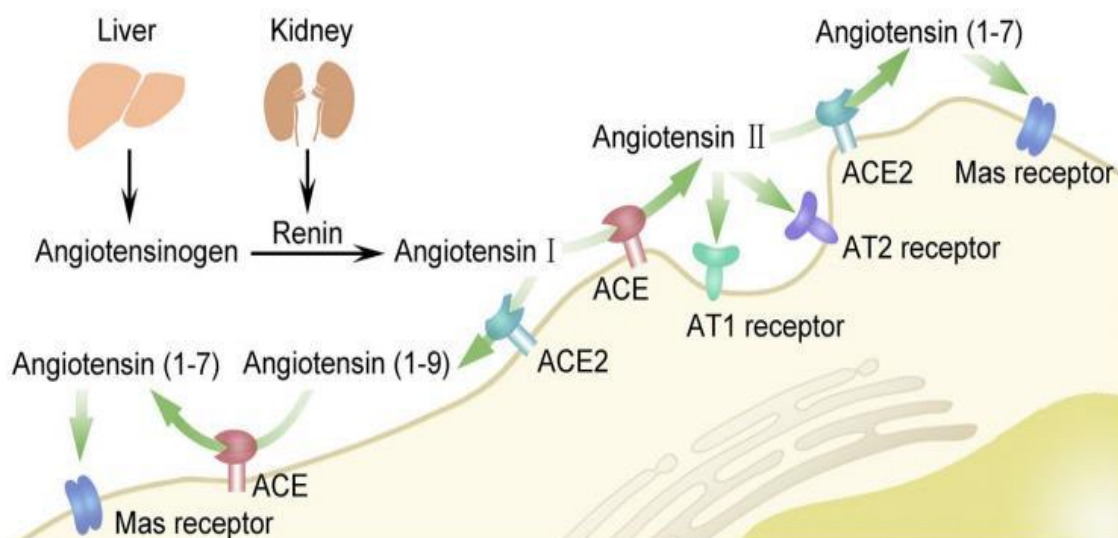


Figura 2: Representação esquemática do sistema renina-angiotensina (RAS). O angiotensinogênio é clivado pela renina em angiotensina I, que é então convertido em angiotensina II pela ACE. A angiotensina II induz vasoconstrição, inflamação, atrofia e fibrose por meio da ação de AT1. ACE2 atua como um contra-regulador da ACE por hidrólise da angiotensina II em angiotensina (1-7), que atua via receptor. Mas para promover vasodilatação, hipotensão e apoptose, semelhante ao receptor AT2 quando se liga à angiotensina II. ACE2 também cliva a angiotensina I em angiotensina (1-9), que pode ser convertido em Ang (1-7) pelo ACE. (Fonte: YAN; XIAO: LIN, 2020)

O tropismo do SARS-CoV-2 pelo sistema respiratório é sustentado pelo acoplamento do vírus à proteína ACE2, que é o receptor para a entrada da partícula viral na célula. A ACE2 é expressa nas células epiteliais respiratórias e de outros órgãos, e a interação vírus – célula hospedeira é mediada pela proteína da espícula (Spike – S), presente nos coronavírus.

Essa família de vírus usa diferentes partes da proteína S para interagir com receptores específicos nas células hospedeiras, sendo que uma pequena parte dessa proteína é crítica para que haja a interação entre o SARS-CoV-2 e o receptor ACE2. A sequência da proteína S do SARS-CoV-2 faz com que haja grande afinidade entre o vírus e o receptor ACE2, explicando parcialmente porque o vírus tem transmissão tão eficiente entre humanos. Então sabemos que o SARS-COV-2 utiliza ACE2 para entrar nas células humanas e se replicar (Fig. 3).

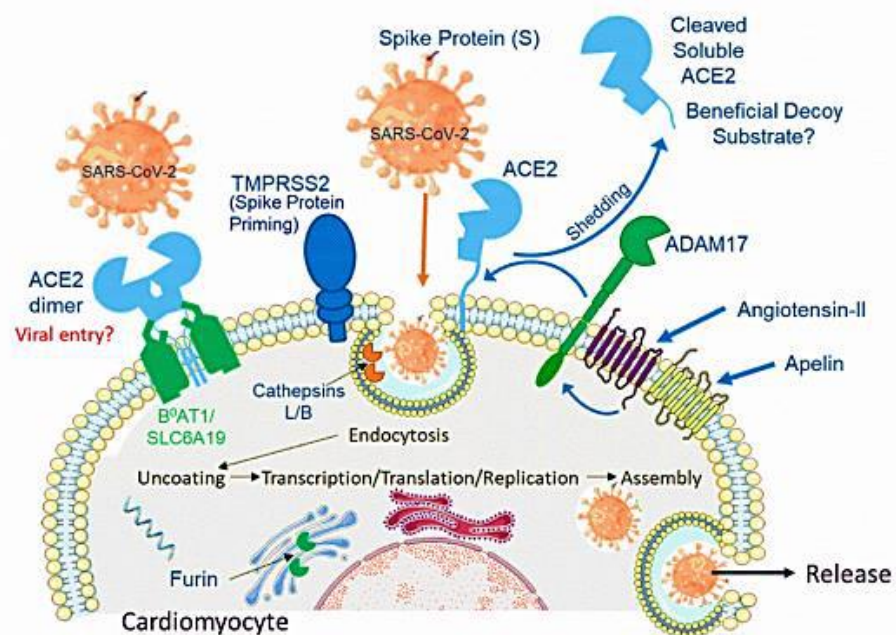


Figura 3: Diagrama esquemático das proteínas-chave previstas a partir de dados RNASeq como sendo expressa por cardiomiócitos humanos. Propondo que o SARS-CoV-2 se liga inicialmente a ACE2. (Fonte: ROBINSON et al., 2020).



Após a entrada do vírus na célula hospedeira, a expressão da ACE2 é diminuída, resultando em aumento dos mecanismos de estresse oxidativo, permeabilidade celular e acúmulo de fluidos extra-alveolares. Pesquisas já realizadas demonstram que ACE2 não é inibida por inibidores de proteínas ACE, mas a administração de ativadores de ACE2 antagoniza a tempestade de citocinas. Existe evidência suficiente para apontar que uma das principais batalhas nessa guerra contra a COVID-19 será realizada em nível da proteína ACE2.

Quando o vírus SARS-CoV-2 se liga ao ACE2, ele impede que o ACE2 execute sua função normal de regular a sinalização de ANG II. Assim, a ação do ACE2 é “inibida”, removendo os freios da sinalização do ANG II e tornando mais ANG II disponível para lesionar os tecidos (Fig. 4). Esta “diminuição da frenagem” provavelmente contribui para lesões, especialmente nos pulmões e no coração, em pacientes com COVID-19.

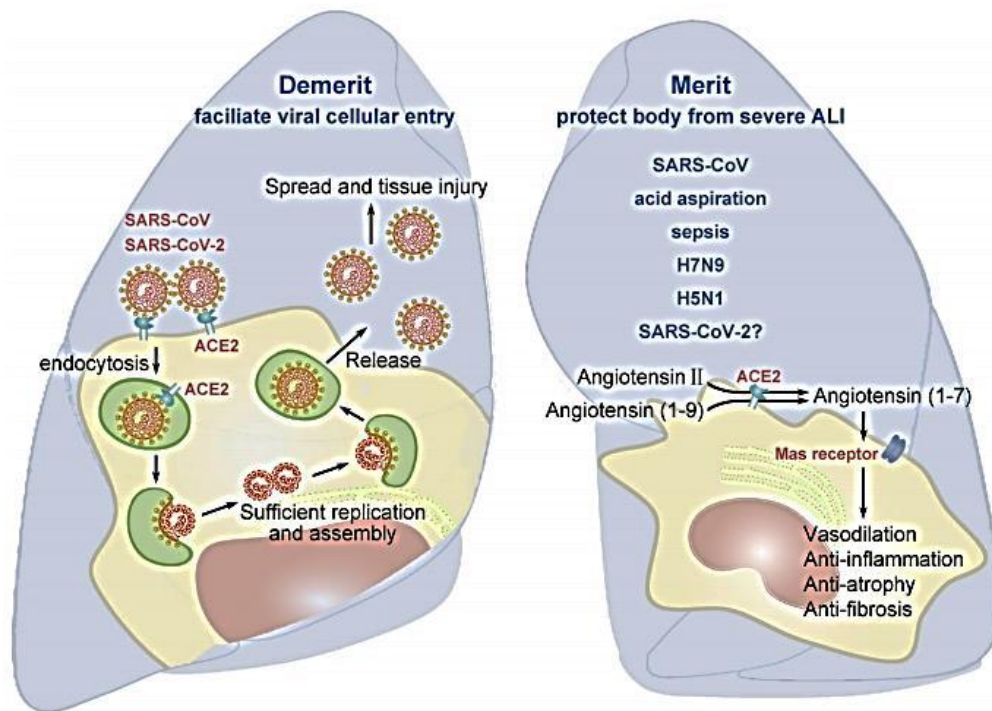


Figura 4: Diagrama esquemático resumindo o papel de ACE2, presumivelmente como uma faca de dois gumes na infecção pulmonar SARS-CoV-2 mediada por ACE2. O demérito da ACE2 é a sua facilitação na entrada celular do SARS-CoV-2 como receptor. Epitelia alveolar tipo II que expressa ACE2 as células agem como reservatórios virais para a entrada, bem como facilitam a replicação coronaviral, dados seus altos níveis de múltiplos genes intimamente relacionados à vida viral processos. Essas réplicas então se liberam e causam mais danos. Por outro lado, ACE2 é protetora dependente de peptidase em lesão pulmonar aguda (LPA) causada por diferentes fatores patogênicos, incluindo infecção por SARS-CoV, aspiração de ácido, sepse, infecção por H7N9 e H5N1. Este mecanismo molecular compartilhado também pode existir em COVID-19. (YAN; XIAO; LIN, 2020)



Os aspectos imunológicos envolvidos na patogênese da COVID-19 ainda não estão totalmente elucidados. O SARS-CoV-2 apresenta um período de incubação assintomático que pode variar de 2 a 14 dias. Durante esse período, ocorre a produção de partículas virais que podem facilmente ser transmitidas para um novo hospedeiro suscetível. Estima-se que cada indivíduo infectado tenha potencial de disseminar a doença para mais duas ou três pessoas (PROMPETCHARA et al. 2020).

Cerca de 80% dos casos de infecção por SARS-CoV-2 são assintomáticos. Nos demais casos, os sintomas estão relacionados a elevados níveis sanguíneos de citocinas (sinalizadores imunológicos) pró-inflamatórias produzidas por neutrófilos e monócitos/macrófagos. Entre essas citocinas destacam-se: IL-2, IL-7, G-CSF, IP-10, MCP-1A e TNF-alfa (ONG et al., 2020). Esse evento, também encontrado na infecção pelo MERS-CoV, recebe o nome de tempestade de citocinas e pode desencadear um quadro de sepse e injúria pulmonar, com pneumonite, falha respiratória, choque, falência múltipla de órgãos e, nos piores casos, óbito (NIKOLICH-ZUGICH et al., 2020; ROKNI et al., 2020).

No que diz respeito ao número de leucócitos circulantes, há um aumento na contagem de neutrófilos e uma diminuição da contagem de linfócitos, em particular linfócitos TCD4+ (linfócitos T helper ou auxiliares), sugerindo uma supressão da resposta imune do tipo celular (QIN et al., 2020; RAOULT et al., 2020).

Nas infecções virais mais comuns, após o reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), como RNA de fita dupla, por receptores do sistema imunológico, como TLR3 e TLR7, há uma cascata sinalizadora que culmina na expressão de uma molécula denominada interferon (IFN) tipo I pelas células do hospedeiro. Este evento é conhecido como estado antiviral (SALLARD et al., 2020).

No entanto, na infecção pelo SARS-CoV-2, a resposta mediada por IFN tipo I é suprimida através da regulação negativa da expressão dessa molécula ou do seu receptor, o IFNAR. As estruturas virais capazes de modular essa resposta no hospedeiro são as proteínas estruturais M e N e proteínas não-estruturais ORF (SALLARD et al., 2020; SHI et al., 2020).

A produção desregulada de IFN tipo I, somada à migração de células (neutrófilos e monócitos/macrófagos) e liberação descontrolada de citocinas, leva ao quadro mais severo da doença, com grave disfunção pulmonar e mau prognóstico (PROMPETCHARA et al., 2020).

A resposta imune humoral, especialmente a produção de anticorpos com propriedade neutralizante, desempenha um papel protetor, limitando a infecção na fase mais tardia e possivelmente impedindo a reinfecção no futuro. Anticorpos da classe IgM surgem por volta do 7º dia após o contato com o vírus, desaparecendo por volta do 21º dia de infecção. Já

anticorpos IgG podem ser detectados no soro dos pacientes a partir do 14º dia de infecção e permanecem por longos períodos (Tab. 1) (LIN et al., 2020; ROKNI et al., 2020). Alguns estudos já demonstraram a presença de anticorpos IgG neutralizantes direcionados ao SARS-CoV de 2 a 6 anos após a infecção primária (HSUEH et al., 2004; TANG et al., 2011).

Tabela 1: – Testes de sensibilidade ao SARS-CoV-19, em relação aos dias após o início dos sintomas

<b>Dias</b>	<b>1-7</b>	<b>8-14</b>	<b>15-36</b>
<b>Anticorpos totais</b>	38%	90%	100%
<b>IgM</b>	29%	73%	94%
<b>IgG</b>	19%	54%	80%

Fonte: ZHAO et al., 2020 (Adaptado).

Sabendo que o ACE2 está presente em todas as pessoas, mas a quantidade pode variar entre os indivíduos e em diferentes tecidos e células. Algumas evidências sugerem que o ACE2 pode ser maior em pacientes com hipertensão, diabetes e doença cardíaca coronária. Estudos descobriram que a falta de ACE2 (em camundongos) está associada a lesões graves nos tecidos do coração, pulmões e outros tipos de tecido.

O vírus SARS-CoV-2 requer ACE2 para infectar células, mas a relação precisa entre os níveis de ACE2, infectividade viral e gravidade da infecção não são bem compreendidos. Mesmo assim, além de sua capacidade de se ligar ao vírus SARS-CoV-2, o ACE2 possui efeitos protetores contra a lesão tecidual, ao mitigar os efeitos patológicos do ANG II.

Quando a quantidade de ACE2 é reduzida porque o vírus está ocupando o receptor, os indivíduos podem ser mais suscetíveis à doença grave de COVID-19. Isso ocorre porque ACE2 suficiente está disponível para facilitar a entrada viral, mas a diminuição em ACE2 disponível contribui para mais lesões mediadas por ANG II. Em particular, a redução de ACE2 aumentará a suscetibilidade à inflamação, morte celular e falência de órgãos, especialmente no coração e no pulmão.

Os pulmões são o principal local de lesão pela infecção por SARS-CoV-2, que causa COVID-19. O vírus chega aos pulmões após a entrada no nariz ou na boca. ANG II provoca lesões pulmonares. Se houver uma diminuição na atividade da ACE2 (porque o vírus está se ligando a ela), então a ACE2 não consegue quebrar a proteína ANG II, o que significa que há mais dela para causar inflamação e danos ao corpo.

O vírus também afeta outros tecidos que expressam ACE2, incluindo o coração, onde podem ocorrer danos e inflamação (miocardite). Os rins, o fígado e o aparelho digestivo também podem sofrer lesões. Os vasos sanguíneos também podem ser um local para danos.

Um fator chave que determina a gravidade dos danos em pacientes com COVID-19 é a atividade ANG II anormalmente alta. Ou seja, estudos podem ajudar a entender por que o índice de mortalidade por COVID-19 é maior entre pessoas que sofrem com problemas crônicos de saúde, como hipertensão, diabetes ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

As alterações no metabolismo causadas por essas doenças crônicas podem desencadear uma série de eventos bioquímicos que levam a um aumento na expressão do gene ACE-2, responsável por codificar uma proteína à qual o vírus se conecta para infectar as células pulmonares. A hipótese é que o aumento na expressão de ACE-2 e de outros genes facilitadores da infecção – entre eles TMPRSS2 e FURIN – faz com que esses pacientes tenham uma quantidade maior de células afetadas pelo vírus SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, um quadro mais severo da doença. Mas é algo que ainda precisa ser confirmado por estudos experimentais.

Como exemplo, no estado do Rio de Janeiro, utilizando-se os dados gerados a partir do Sistema de Vigilância Epidemiológico referente às Síndromes Respiratórias Agudas Graves (SRAG), no período de janeiro a maio de 2020, pode-se constatar algumas informações.

Nesse sistema, são notificados todos os casos referentes a SRAG, encerrados ou não, inclusive os de Covid-19. Optou-se por utilizar dados com classificação final Covid-19 e agente etiológico SARS-CoV-2 (novo coronavírus). As doenças do aparelho cardiovascular e a diabetes, que apresentam maiores números relacionados à Covid-19, registraram em 2019 15.839 casos e 3.053 mortes no estado do Rio de Janeiro.

A exemplo do Rio de Janeiro temos um resultado claro acerca da relação entre a COVID-19 e as doenças crônicas. Caracterizado pelo número de mortes em função do número de notificações em pacientes com doenças crônicas, como as do aparelho cardiovascular, diabetes, obesidade e asma.

Foram verificados no período de cerca de 4 meses, um número significativo de óbitos em pacientes acometidos por COVID-19 com doença crônica pré-existent. Dos indivíduos acometidos pela COVID-19 portadores de doenças cardiovasculares 55,7% vieram a óbito, dos portadores de diabetes 47,5%, dos obesos 32,8% e asmáticos 31,5%. (Gráfico 1).



Gráfico 1: Número de notificações e óbitos de portadores de doenças crônicas.

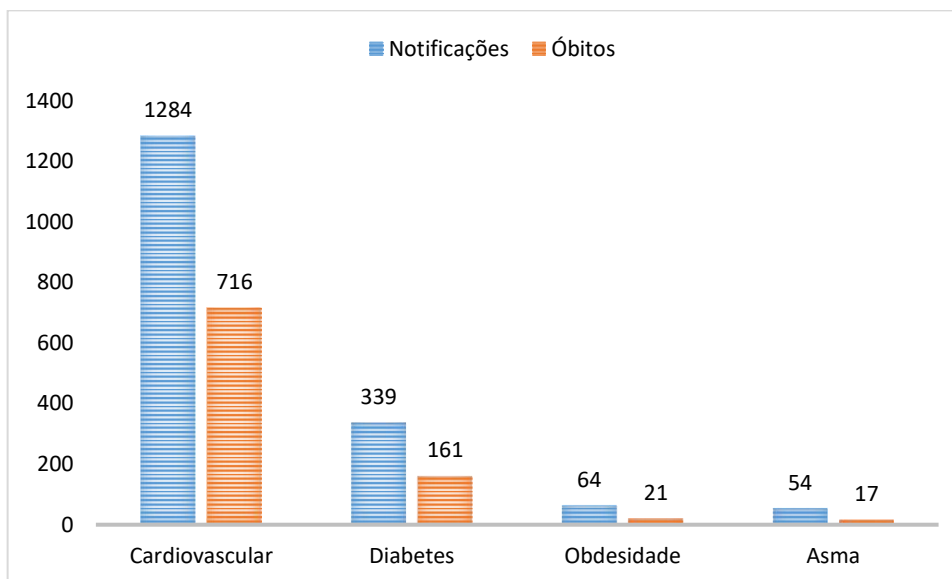


Gráfico 1: Número de pacientes com doenças crônicas (Cardiovascular, Diabetes, Obesidade e Asma) notificados com COVID-19 e número de óbitos no estado do Rio de Janeiro, no período de 01 de janeiro à 11 de maio de 2020. Fonte: (DIVDANT/CVPS/SVEA/SES-RJ, 2020) (Adaptado).

Doenças crônicas como câncer, diabetes e problemas respiratórios e cardiorrespiratórios já estão entre os principais problemas de saúde pública em todo o mundo. Agora, elas também parecem estar associadas ao agravamento e às complicações da Covid-19.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até agora, o fim da pandemia COVID-19 não está dentro o futuro previsível. Lições aprendidas com Surtos de SARS fornecem, apesar de sua tragédia inerente, pistas informativas para a luta contra a pandemia de COVID-19, como vigilância epidemiológica e gestão clínica. O enriquecido conhecimento de ACE2 também deve ter um significado de longo alcance como mecanismo fisiopatológico comum compartilhado em outros cenários, causados por outras doenças.

Conclui-se, portanto, que os mecanismos pelos quais ACE2 é regulado positivamente em pacientes com comorbidades COVID-19 grave precisam ser totalmente elucidados. Desse modo, essa análise pode lançar alguma luz sobre o assunto.

Assim o presente estudo ofereceu a discussão sobre alvos bioquímicos para compreensão e entendimento do mecanismo de ação da doença fornecendo, portanto, subsídios para o entendimento e busca de mecanismos para tratar e prevenir os casos de COVID-19.

## REFERÊNCIAS

BOEHM, M; NABEL, EG Angiotensin-converting enzyme 2 – a new cardiac regulator. *New Eng J Med*, v. 347, p. 1795-1797, 2002. doi:10.1056/NEJMcibr022472.

BUNYAVANICH, S; DO, A; VICENCIO, A. Nasal Gene Expression of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8707.

CHEN, Y et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Comm.*, v. 525, n. 1, p. 135-140, 2020. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.

CRACKOWER, MA et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, n. 417, p. 822-828, 2002. doi: 10.1038/nature00786.

HSUEH, P et al. Hronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin. Microbiol. Infect.*, v. 10, n. 12, p. 1062-1066, 2004. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01009.x>.

IMAI, Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, v. 436, p. 112-116, 2005. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03712>.

JIA, X et al. Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints*, 2020. doi: 10.20944/preprints202002.0315.v1.

KHAILANY, RA; SAFDAR, M; OZASLAN, M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep.*, 2020. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100682.

LAMERS, MM et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 2020. doi: DOI: 10.1126/science.abc1669.

LIN, C et al. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.*, 2020. doi: 10.1515/cclm2020-0187.

NA ZHU, Ph.D et al. Um novo coronavirus de pacientes com pneumonia na China, 2019. *New England Journal of Medicine.*, v. 382, p. 727-733, 2020. doi: DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

NIKOLICH-ZUGICH, J et al. SARSCoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*, v. 2, p. 505-514, 2020. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0.

ONG, E et al. A Dynamic Immune Response Shapes COVID-19 Progression. *Cell Host & Microbe*, v. 27, p. 1-4, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.021>.

PHAN, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.*, v. 81:104260, 2020. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104260.

PILLAY, TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol.*, 2020. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658.

PROMPETCHARA, 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.*, v. 38, p. 1-9, 2020. doi: DOI: 10.12932/AP-200220- 0772.

QIN, C et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

RAOULT, D et al. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*, v. 4, n. 4, p. 66-75, 2020. doi: 10.15698/cst2020.04.216.

ROBINSON, E. L., ALKASS, K., BERGMANN, O., Maguire, J. J., Roderick, H. L., & Davenport, A. P. (2020). Genes encoding ACE2, TMPRSS2 and related proteins mediating SARS-CoV-2 viral entry are upregulated with age in human cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 147, 88–91. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.08.009>

ROKNI, M; GHASEMI, V; TAVAKOLI, Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev. Med. Virol.*, v. 30, p. 1-6, 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2107>.

SALLARD, E et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research*, v. 178, p. 1-4, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791>.

SES-RJ. Notificações de Síndromes Respiratórias Agudas Graves (SRAG). Disponível em [http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/dhx.exe?hdef/sivep\\_gripe.def](http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/dhx.exe?hdef/sivep_gripe.def). Acesso em: 12/08/2020.

SHI, Y et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, v. 27, p. 1451-1454, 2020. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.

SUN, J et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.*, v. 25, p. 483-495, 2020. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.

TANG, F et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J. Immunol*, v. 186, n. 12, p. 7264-7268, 2011. DOI: 10.4049/jimmunol.0903490.

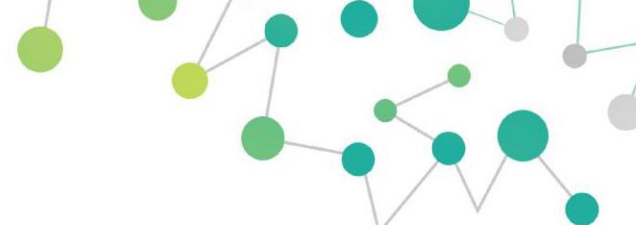
TIPNIS, SR et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.*, v. 275, p. 33238-33243, 2000. doi: 10.1074/jbc.M002615200.

VERDECCHIA, P. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*, 2020. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.

YAN, T; XIAO, R; LIN, G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword?. *The FASEB Journal*, v. 34, p. 6017-6026, 2020. doi: 10.1096/fj.202000782.

YAN, R., ZHANG, Y., LI, Y., XIA, L., GUO, Y., & ZHOU, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367(6485), 1444–1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>





ZHAO, Y et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.