

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA – INBIO
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ANA CAROLINA DOS SANTOS DUARTE

**IMPLICAÇÕES DA ECA2 E DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA COVID-
19**

UBERLÂNDIA – MG

2022

ANA CAROLINA DOS SANTOS DUARTE

**IMPLICAÇÕES DA ECA2 E DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA COVID-
19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia, a ser utilizado como componente obrigatório para conclusão do curso.

Orientadora: Dra. Elisângela Rosa da Silva

UBERLÂNDIA – MG

2022

IMPLICAÇÕES DA ECA2 E DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA NA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia, a ser utilizado como componente obrigatório para conclusão do curso.

Uberlândia, 25 de março de 2022.

Prof. Dra. Elisângela Rosa da Silva, UFU/MG

Prof. Dra. Erika Renata Barbosa Neiro, UFU/MG

Prof. Mcs. Marina Abadia Ramos, UFU/MG

RESUMO

No final do ano de 2019 em Wuhan foi identificado o coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave responsável pela nova pandemia da doença Coronavírus-19 (COVID-19). Essa pandemia acarretou um grande número de mortes, internações e uma crise na rede de saúde em grande parte do mundo. Estudos relataram que a principal rota pela qual o SARS-CoV-2 tem acesso à célula é pelo acoplamento da proteína-S (Proteína Spike). A proteína Spike é uma glicoproteína transmembrana que após sofrer proteólise gera subunidades responsáveis pela adsorção e fusão do vírus permeada pelo acoplamento no receptor na Enzima Conversora de Angiotensina 2. Essa enzima tem uma estrutura de 42% de semelhança a ECA, fazendo o papel de vasodilatação e diminuição da pressão arterial. ECA2 faz parte de uma das vias do Sistema Renina Angiotensina e atua na degradação da angiotensina II. O Sistema Renina Angiotensina é um complexo endócrino responsável pela regulação tanto da parte funcional como estrutural dos sistemas cardiovascular e renal. Quando comprometido esse sistema, podem promover alguns distúrbios locais resultando em doenças como hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, entre outras.

Tendo isso em vista, foi realizada uma revisão de literatura abordando o Sistema Renina Angiotensina, considerando principalmente o papel da ECA2 e suas implicações na COVID-19. Foram reunidas informações da literatura clássica de artigos científicos referentes ao Sistema Renina Angiotensina tendo como enfoque as vias alternativas da Enzima Conversora de Angiotensina 2, fundamentando-se em pesquisa qualitativa e de cunho exploratório em plataformas digitais selecionando 71 artigos de revistas internacionais e 04 de revistas nacionais. A leitura desses artigos levou a conclusão de que apesar do grande conhecimento, ainda existe muito a ser revisto e descoberto a respeito da COVID-19.

Palavras-chave: Sistema Renina Angiotensina. Enzima Conversora de Angiotensina. ECA 2. COVID-19.

ABSTRACT

At the end of 2019 in Wuhan, the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 responsible for the new pandemic of the disease Coronavirus-19 (COVID-19) was identified. This pandemic caused a large number of deaths, hospitalizations and a crisis in the health network in much of the world. Studies that the main route by which SARS-CoV-2 has access to the cell is through the S-protein (Spike Protein) connection. Spike is a transmembrane glycoprotein that will undergo proteolysis to generate protein subunits responsible for the adsorption and combination of the virus permeated by the receptor after the Angiotensin Converting Enzyme 2. This has a structure of 42% similarity to ACE, playing the role of vasodilation and increase in blood pressure. ACE2 is part of one of the pathways of the Renin Angiotensin System and acts on the degradation of angiotensin II. The Renin Angiotensin System is a regulator of both the functional part and the structural cardiovascular and renal system. When this system is compromised, it can promote some functional problems in diseases such as hypertension, heart failure, chronic kidney failure, among others.

In view, a literature review was carried out addressing the Renin Angiotensin System, mainly considering the role of ACE2 and its implications in COVID-19. Information was gathered from the classical literature of scientific articles, references to the Renin Angiotensin System, focusing on alternative pathways of the Angiotensin-Converting Enzyme 2, based on qualitative research and exploratory knowledge in selected digital techniques 71 articles from international journals and 04 from journals national. Reading these articles led to the conclusion that despite the great knowledge, there is still much to be reviewed and discovered about COVID-19.

Keywords: Renin Angiotensin System. Angiotensin Converting Enzyme. ECA 2. COVID-19.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO	8
3	METODOLOGIA	9
4	REVISÃO DA LITERATURA	10
4.1	QUEM SÃO OS CORONAVIRUS	10
4.2	SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA	14
4.3	ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2)	18
4.4	A ECA2 E SARS-CoV-2	20
4.5	ENVOLVIMENTO DO SRA EM COVID-19 EM PESSOAS COM COMORBIDADES	22
4.5.1	HIPERTENSÃO	22
4.5.2	DOENÇA CARDIOVASCULAR	24
4.5.3	DIABETES	25
5	DISCUSSÃO	26
6	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) identificado no final do ano de 2019, originou-se na China, na província de Hubel, em de Wuhan (Huang et al., 2020; Wang et al., 2020; Zhu et al., 2020). Os coronavírus são membros da subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales*. O gênero *Betacoronavirus* infecta somente mamíferos e em geral causa gastroenterite em animais e doenças respiratórias em humanos (CUI, J. et al. 2019).

Cerca de 845 mil sequências genômicas completas, referentes ao SARS-CoV-2, foram postadas em bancos de dados públicos até março de 2021. Esses dados permitiram classificar 3 diferentes clados, a partir da diversificação genética. De modo, que em cada clado foram detectadas diferentes linhagens e variantes demonstrando modificações do vírus ao longo do tempo (CASTELLS, et al. 2020). As mutações mais relevantes são as que ocorrem na proteína S porque essa é a que tem capacidade no processo infeccioso. (DEJNIRATTISAI, et al 2021)

O SARS-CoV-2 é o responsável pela pandemia da doença do coronavírus-19 (COVID-19) que se instalou no planeta e acarretou um grande número de mortes, internações e levou ao colapso da rede de saúde em grande parte do mundo. Essa doença manifesta-se por meio de variação do estado clínico do infectado, que vai desde sintomas leves até as formas mais graves (ZHU, N. et al. 2020).

Os estudos desenvolvidos evidenciaram que as formas graves da doença, em geral, acometem idosos e pessoas com comorbidades cardiovasculares e hipertensão. Acredita-se que a infecção potencialize o agravamento das complicações cardiovasculares e eleve a mortalidade nesses pacientes (SHI, S. et al. 2020). A infecção também leva ao aparecimento de arritmias em pessoas jovens e sem doença cardiovascular existente, sugerindo então que as complicações cardiovasculares (Cardiovascular Complications - CVCs) podem resultar do impacto da infecção no sistema cardiovascular independente das condições implícitas. Além disso, aproximadamente 70% da população jovem, de baixo risco, que desenvolveu a forma longa da COVID-19, caracterizada pela persistência de sintomas após a infecção, teve comprometimento de um ou mais órgãos, essa constatação gera a hipótese de que os danos diretos e indiretos aos órgãos são mediados pela infecção do SARS- CoV-2 (DENNIS, A. et al. 2020).

A principal rota pela qual o SARS-CoV-2 tem acesso à célula ocorre por meio do acoplamento da proteína Spike (proteína-S) ao receptor localizado na enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) (LETKO, M., MARZI, A., MUNSTER, V. 2020). Essa enzima é uma glicoproteína de membrana que se expressa em muitos tecidos, como endotélio, rins, pulmões, coração, neurônios e outros tecidos. Ela faz parte de uma das vias do Sistema Renina Angiotensina e atua na degradação da angiotensina II (Ang II) resultando na formação da angiotensina 1-7 (Ang 1-7) que se opõe às ações da Ang II. A atuação da ECA2 nos sistemas cardiovascular e imunológicos é primordial para garantir a homeostase devido à sua função no Sistema Renina Angiotensina (TIKELLIS, C., THOMAS, M.C., 2011). A ECA2 permeia a entrada celular de três cepas de coronavírus: SARS-CoV, NL63 e SARS-CoV-2.(XU X, et al. 2020). A localização da ECA2 dentro do corpo é considerada como chave para determinar a progressão da doença causada pelo vírus que visa este receptor (HAMMING, I. *et al*, 2004).

O Sistema Renina Angiotensina é um complexo endócrino responsável pela regulação funcional e estrutural dos sistemas cardiovascular e renal. Ele é formado por uma série de diferentes componentes regulatórios e peptídeos efetores que atuam tanto em organismos fisiologicamente saudáveis quanto em doentes. Sua atuação abrange o equilíbrio hemodinâmico do organismo, a homeostase eletrolítica dos líquidos corporais, o controle de processos metabólicos e a regulação do crescimento e da proliferação celular de órgãos como coração e os vasos sanguíneos. Alterações na atividade desse sistema podem promover alguns distúrbios locais resultando em doenças como aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca, doenças cardíacas isquêmicas, insuficiência renal crônica, entre outras. (SANJULIANI, A.F. et al. 2011)

Assim, devido a manifestação da forma longa da COVID-19 e das complicações cardiovasculares resultantes, conhecer a patogênese dessa doença e os mecanismos homeostáticos afetados pela infecção do SARS-CoV-2 são de suma importância para que possam ser implementadas medidas que reduzam o impacto na saúde geral e diminuam os riscos de futuras doenças advindas da infecção (COOPER et al. 2021).

Nesse sentido, uma revisão de literatura abordando o Sistema Renina Angiotensina, considerando especialmente o papel da ECA2, e as implicações da COVID-19 sobre o funcionamento do mesmo é uma forma de contribuição para o melhor entendimento da doença e suas consequências no sistema cardiovascular.

2 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho de conclusão de curso (TCC) foi reunir informações atualizadas, além da literatura clássica, de artigos científicos referentes ao Sistema Renina Angiotensina tendo como enfoque as vias alternativas da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2) que funciona como receptor para o vírus da atual Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*).

3 METODOLOGIA

A metodologia adotada para a realização deste trabalho fundamenta-se em pesquisa qualitativa e de cunho exploratório. Foi realizado um levantamento bibliográfico em plataformas digitais como NCBI, PubMed, Scielo entre outros e selecionados 71 artigos de revistas internacionais e 04 de revistas nacionais. Teve como critérios a seleção de artigos publicados em revistas de qualis A e B. Foram utilizadas palavras-chaves para pesquisa dos artigos nas plataformas digitais como, Sistema Renina Angiotensina, Enzima Conversora de Angiotensina, ECA 2 e COVID-19.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 QUEM SÃO OS CORONAVIRUS

Os chamados coronavírus são vírus envelopados, não segmentados e possuem como material genético o ácido ribonucleico (RNA). Eles são amplamente distribuídos em humanos e outros mamíferos e são pertencentes à família Coronaviridae e à ordem Nidovirales. (HUANG, C. et al. 2020)

Anteriormente a 2003, sabia-se que um número limitado de coronavírus circulava entre humanos causando sintomas leves como os dos resfriados comuns. No entanto, após o primeiro surto de síndrome respiratória aguda grave (SARS), ficou evidente a capacidade desses vírus atravessarem a barreira das espécies e causarem infecções com risco de vida em humanos. Portanto, constatando que mais atenção precisava ser dada a esses novos coronavírus. (DROSTEN, C. et al. 2003)

Em 2003 já havia a previsão da infecção do coronavírus em humanos estar associada a uma doença leve, a sua capacidade de causar as formas graves da doença em animais era um indicativo de que em humanos essa forma grave poderia ocorrer. Em casos raros, como em crianças ou pacientes imunocomprometidos, há evidências de que o vírus relacionado à SARS possa ser o primeiro exemplo de um coronavírus que causa doença grave em humanos. (KSIAZEK, T.G. et al. 2003).

Dois coronavírus altamente patogênicos, o da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foram disseminados no século 21. Em 2002 a China detectou a transmissão do SARS-CoV, com altas taxas de mortalidade. Unida, a comunidade científica rapidamente identificou o coronavírus SARS e apontou medidas e prevenção de epidemias (SONG, Z. et al. 2019).

Durante o surto de 2002-2003, a infecção por SARS foi relatada em 29 países da América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia, no total, 8.089 indivíduos foram infectados e houve o registro de 774 mortes relacionadas à SARS. Desde 2003, cinco novos coronavírus humanos foram descobertos. (PEIRIS, J.S. et al. 2003).

Em 2004 esse surto, foi declarado encerrado, após não mais ser detectado em pacientes. Estudos posteriores demonstraram que certos vírus do tipo SARS-CoV, encontrados em morcegos, eram capazes de infectar células humanas sem adaptação prévia, indicando que havia possibilidade de reemergência de vírus do tipo SARS-CoV ou semelhantes. (SONG, Z. et al. 2019).

Em 2012, foi isolado um novo coronavírus altamente patogênico, o MERS-CoV. A amostra biológica que possibilitou a detecção desse vírus originou-se de um paciente masculino que faleceu de pneumonia aguda e insuficiência renal na Arábia Saudita. As transmissões nosocomiais foram relatadas e por meio das viagens internacionais a infecção se espalhou globalmente. (ZAKI, A.M. et al. 2012)

No ano de 2015, a Coreia do Sul registrou um surto de MERS, atribuído a um indivíduo oriundo do Oriente Médio. Os aprendizados com o gerenciamento da prevalência do SARS-CoV foram de suma importância para o progresso do conhecimento sobre as características biológicas do MERS-CoV e os avanços científicos possibilitaram uma compreensão sistêmica da epidemiologia e patogênese do MERS-CoV. (SONG, Z. et al. 2019).

Atualmente, pessoas em todo o mundo foram afetadas pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19), que é a quinta pandemia após a pandemia de gripe de 1918. A primeira data de registro dos sintomas foi em 1 de dezembro de 2019. A sintomatologia desses pacientes, incluindo febre, mal-estar, tosse seca e dispneia, foi diagnosticada como pneumonia viral (HUANG, C. et al. 2020).

Os resultados de sequenciamento genético mostraram que o agente causador da doença era um novo coronavírus. Esse vírus seria o sétimo membro da família dos coronavírus a infectar humanos (WU, F. et al. 2020). Desde seu aparecimento na China, o vírus evoluiu por quatro meses e rapidamente se espalhou para outros países em todo o mundo como uma ameaça global. Em 11 de março de 2020, a OMS (Organização Mundial de Saúde) finalmente fez a avaliação de que a COVID-19 pode ser caracterizada como uma pandemia.

Desde sua primeira caracterização, análises genéticas feitas em vários momentos e países diferentes revelaram que o vírus sofreu mutações, as quais são eventos naturais, principalmente, em vírus de RNA. Algumas mutações não geram ganho ou perda adaptativa para o vírus, porém

um pequeno número dessas acarreta modificações químicas nas proteínas virais e pode modificar o comportamento do vírus nas infecções (MICHELON, 2021).

As mutações mais relevantes para a clínica e a epidemiologia, são aquelas que ocorrem na proteína S, pois essas afetam a capacidade no processo infeccioso. A proteína S é uma glicoproteína transmembrana que após sofrer proteólise gera as subunidades S1, responsável pela adsorção do vírus à superfície da célula, e S2, que promove a fusão do envelope do vírus com a membrana plasmática da célula. A infecção celular acontece pela interação do domínio RDB (do inglês *receptor-binding domain*) da subunidade S1 do vírus com o receptor na enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) da célula alvo (DEJNIRATTISAI, et al. 2021).

A avaliação de diversos fatores como a transmissibilidade, virulência, propagação e alterações fenotípicas, possibilitou ao grupo de estudos da OMS classificar as variantes circulantes mundialmente em 2 grupos: variantes de preocupação (VOC, do inglês, variant of concern) e variantes de interesse em saúde pública (VOI, do inglês, variant of interest). Foram classificadas no grupo das VOC as variantes Alfa (B.1.1.7), identificada em um primeiro momento no Reino Unido, Beta (B.1.351), descoberta na África do Sul, Gama (B.1.1.28.1), originária do Brasil (Manaus) e Delta (B.1.617.2), identificada na Índia. No grupo das VOI as variantes Eta (B.1.525), detectada em diversos países, Epsilon (B.1.427/B.1.429), identificada nos Estados Unidos da América (Califórnia), Zeta (B.1.1.28.2), originária do Brasil (Rio de Janeiro), Teta (B.1.1.28.3), detectada nas Filipinas e no Japão, Iota (B.1.526), descoberta nos Estados Unidos da América, Kapa (B.1.617.1) detectada na Índia, e Lambda (C.37), originária do Peru (Quadro-1) ((MICHELON, 2021).

Quadro1- Variantes de preocupação (VOC) e variantes de interesse em saúde (VOI) do SARS-CoV-2.

OMS	Nextstrain clado	Pango linhagem	GISAID clado	Primeira detecção	Primeiras amostras	Mutações características
Variantes de preocupação (VOC)						
Alfa	20J/501Y.V1	B.1.1.7	GRY GR/501Y.V1	Reino Unido	Set 2020	H69/V70del, Y144del, N501Y, A570D, P681H, S106/G107/F108del
Beta	20H/501Y.V2	B.1.351	GH/501Y.V2	África do Sul	Ago 2020	L242/A243/L244del, K417N, E484K, N501Y, S106/G107/F108del
Gama	20J/501Y.V3	B.1.1.28.1 conhecida como P.1	GR/501Y.V3	Brasil e Japão	Dez 2020	K417T, E484K, N501Y, S106/G107/F108del
Delta	21A/S:478K	B.1.617.2	G/452R.V3	Índia	Out 2020	T19R, (G142D), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
Variantes de interesse (VOI)						
Epsilon	20C/S.452R	B.1.427/ B.1.429	GH/452R.V1	Estados Unidos da América	Jun 2020	L452R, W152C, S13I, D614G
Zeta	20B/S.484K	B.1.1.28.2 conhecida como P.2	GR	Brasil	Abril 2020	L18F, T20N, P.26S, F157L, E484K, D614G, S929I, V1176F
Eta	20A/S484K	B.1.525	G/484K.V3	Múltiplos países	Dez 2020	H69-V70del, Y144del, Q52R, E484K, Q677H, D616G, S929I, V1176F
Teta	20B/S:265C	B.1.1.28.3 conhecida como P.3	GR	Filipinas e Japão	Fev 2021	141-143del, E484K, N501Y, P681H
Iota	20C/S:484K	B.1.526	GH	Estados Unidos da América	Nov 2020	LSF, T95I, D253G, D614G, V483A, H655Y, G669S, Q949R, N1187D
Kapa	21A/S:154K	B.1.617.1	G/452R.V3	Índia	Out 2020	(T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H
Lambda	21G	C.37	GR/452Q.V1	Peru	Dez 2020	246-252del, G75V, T76I, L452Q, F490S, D614G e T859N

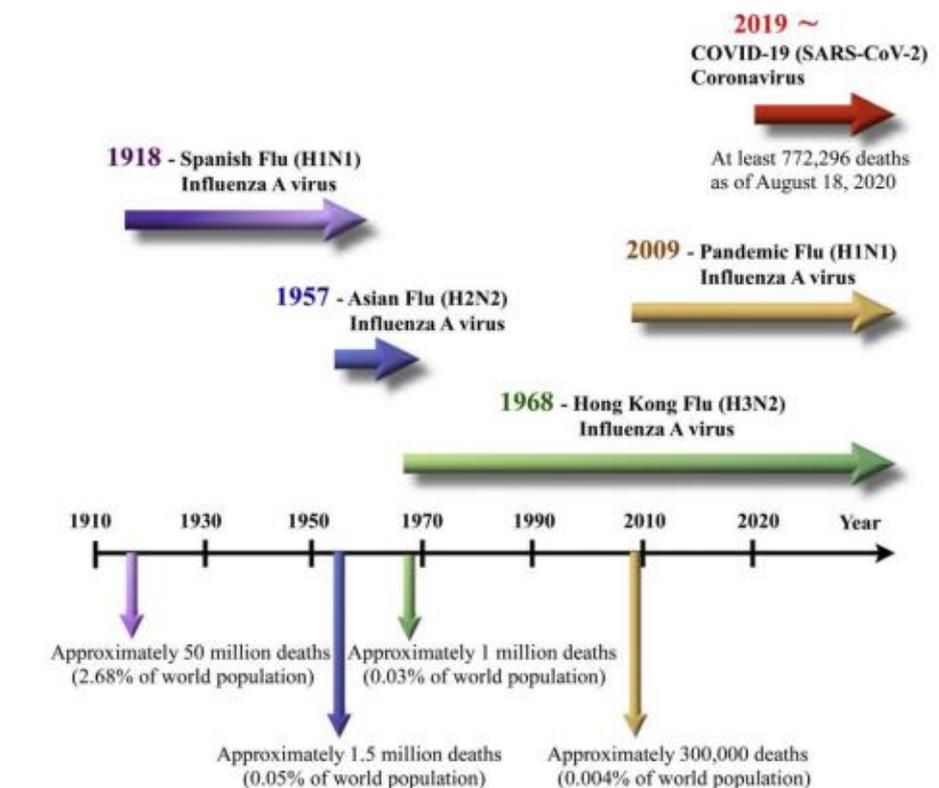
Fonte: Adaptado de COVID-19 Weekly Epidemiological Update. WHO, 13 July 2021. (<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19—13-july-2021>); apub Michelin, M.C.- Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. Rev. Bras. An. Clin. Vol. 53 No. 2 2021.

No Brasil as infecções por covid-19 foram e continuam ocorrendo devido a circulação de diversas linhagens do vírus e até maio de 2021 segundo dados da OMS, foram detectadas 4 VOC e 2 CVI. As mutações que caracterizam essas linhagens conferem ao vírus uma maior afinidade de ligação ao receptor celular ECA2, fato relacionado à maior transmissibilidade, presente em todas as VOC; resistência aumentada a anticorpos neutralizantes, maior virulência e risco de reinfeção. Assim o acompanhamento do surgimento de novas variantes, a manutenção das medidas preventivas e a vacinação são de suma importância para conter a evolução do SARS-CoV-2 (MICHELON, 2021). O primeiro programa de vacinação em massa no mundo começou em dezembro de 2020, foram administradas pelo menos 13 vacinas diferentes. As vacinas distribuídas para uso, até o momento, na campanha nacional são:

Comirnaty (Pfizer/Wyeth), Coronavac (Butantan), Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) e Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca).

É válido recordar que a gripe espanhola, a gripe asiática, a gripe de Hong Kong e a Influenza A (H1N1), somadas, causaram estimados 52 milhões de mortes (fig-1) (JOHNSON, N.P. 2002; VIBOUD, C. 2016). Segundo relatório da OMS, até a data de 21 de novembro de 2021, foram contabilizadas 5 milhões de morte somente por COVID-19.

Fig.1: Linha do tempo de cinco pandemias desde 1918 e os vírus que circulam globalmente.



Fonte: LIU Y.C. et al. Covid-19: The first documented coronavirus pandemic in history. Biomedical Journal. 2020.

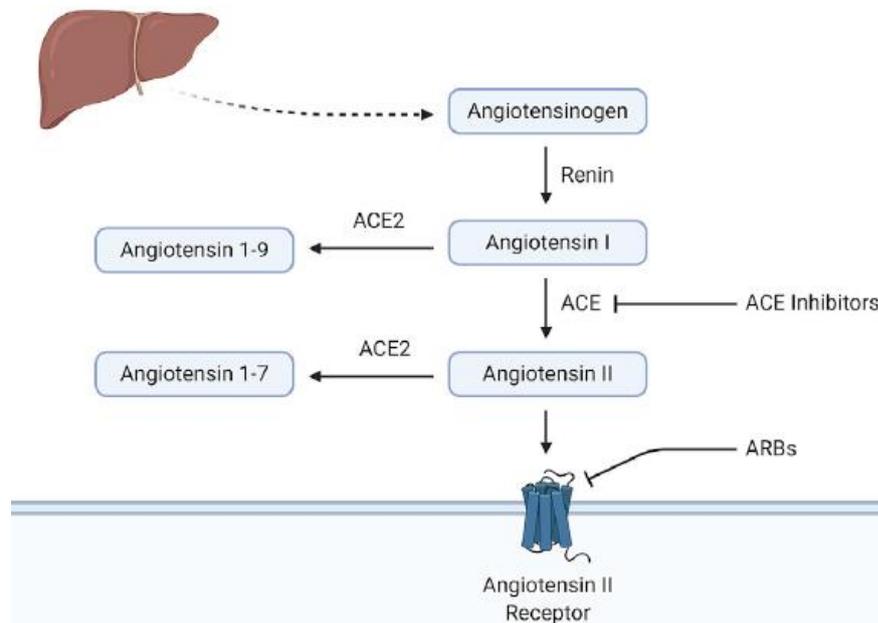
4.2 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

O Sistema Renina Angiotensina (SRA) é um sistema hormonal cuja cascata de formação inclui interações enzimas-substratos que resultam na produção de vários peptídeos ativos (MOURA, 2007). Esse sistema é um dos reguladores cardiovasculares mais potente, muitas de suas funções são moduladas pela enzima conversora de angiotensina II (ECA), que é uma

dipeptidil carboxipeptidase responsável por remover dois aminoácidos da angiotensina I (Ang I) para formar a angiotensina II (Ang II) (FRANCISCHETTI E. A. et al. 2005; SANTOS, et al. 2019). O SRA tem entre seus papéis a contra regulação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), vital para a manutenção homeostática da pressão arterial, fluido e equilíbrio eletrolítico e função cardíaca. O SRA é rigidamente regulado com ciclos de feedback e mecanismos que regulam a expressão de componentes chave. Pode ser regulado positivamente em algumas situações patológicas levando à desregulação de inflamações, proliferação celular, apoptose, angiogênese e outras respostas cardiovasculares (OCARANZA, M. P. et al. 2020).

A cascata de regulação do SRA (fig.2), começa com a clivagem do Angiotensinogênio, uma proteína glicosilada solúvel precursora dos peptídeos da angiotensina e que é o único substrato conhecido da enzima renina. A renina é uma glicoproteína ácida, com cerca de 4200 daltons de peso molecular e é sintetizada pelas células justaglomerulares do rim a partir da pro-renina, sua forma inativa circulante, por meio de estímulos pressóricos, iônicos, nervosos e hormonais. São estímulos para secreção desse hormônio a diminuição do volume intravascular e da pressão sanguínea; a depleção de sal, com menos oferta de cloreto de sódio no nível de túbulo distal e mácula densa; as alterações de decúbito, as hemorragias e até mesmo situações de estresse onde pode haver uma ativação através de receptores beta-adrenérgicos renais (GUYTON, 2017).

Fig. 2 Esquema de cascata do Sistema Renina Angiotensina.



Fonte: BOSSO, M. et al. **The two faces of ACE2:** The role of ACE2 receptor and its polymorphisms in hypertension and COVID-19. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020.

Uma vez ativada, a secreção de renina no aparelho justaglomerular do rim é estimulada por hipotensão arterial, diminuição de NA^+ no túbulo distal e ativação do sistema nervoso simpático quando ocorre diminuição da pressão arterial. A renina cliva o angiotensinogênio (AGT) que é produzido no fígado, gerando angiotensina I (Ang I), um pró-hormônio inativo que devido à ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), uma glicoproteína principalmente encontrada no pulmão, se transformará em angiotensina II (ANG II), um octapeptídeo resultante da retirada de 2 aminoácidos de sua extremidade C-terminal (CHAPPEL, 2015).

A Angiotensina II estimula diversas citocinas, promove a migração de células para o interior do endotélio. A ANG II vai para os rins via corrente sanguínea, onde, nos capilares dos túbulos dos néfrons, estimula a constrição da arteríola eferente, resultando no aumento da taxa de filtração glomerular, e, conseqüentemente aumentando a pressão. Está implicada na disfunção endotelial e liberação de substâncias como endotelina e norepinefrina, vasoconstrição local e predisposição à ruptura de placa aterosclerótica. Estimula a liberação do inibidor do ativador do plasminogênio, predispõe à trombose completa, pela inibição da fibrinólise intrínseca. Importante estimulador do fator de crescimento, hipertrofia do miocárdio e hiperplasia endotelial. Ela exerce sua função por intermédio de dois receptores: o receptor de

angiotensina 1 (AT₁R), que induz a vaso constrição, antidiurese, liberação de vasopressina e aldosterona, fibrose e proliferação celular, e o receptor de angiotensina tipo 2 (AT₂R), que atua no sentido de exercer um contrabalanço desses efeitos (GUANG, C. et al. 2012).

O AT₁R é um receptor com 7 domínios transmembrana acoplado a uma ligação trifosfato de proteína guanosina (proteína G), com via de sinalização envolvendo as fosfolipases A, C, e D, fosfato inositol, canais de cálcio e serina/treonina e tirosina quinase. Sua expressão se dá principalmente em tecidos somáticos e cerebrais, predominantemente em órgãos e tecidos que regulam o equilíbrio hidroeletrolítico e na regulação da pressão arterial. Sendo assim, podendo ser encontrado principalmente nas glândulas suprarrenais, células do músculo liso vascular, rim e coração (UNGER, 2002).

O receptor AT₂R também é uma glicoproteína-7-transmembrana que tem aproximadamente de 34% de homologia na sequência de aminoácidos com o receptor AT₁R. Os receptores AT₂R estão presentes em todos tecidos durante o desenvolvimento do feto, sendo que nos adultos só é encontrado na medula adrenal, útero, ovário, endotélio vascular e áreas específicas do cérebro. Sua expressão se dá sob certas condições, como insuficiência cardíaca, reparo pós-infarto e lesões na pele e no sistema nervoso (LUCIUS et al. 1999). Esses receptores então parecem estar envolvidos no controle de proliferação celular, diferenciação e desenvolvimento celular, angiogênese, cicatrização de feridas, regeneração de tecidos e apoptose (UNGER, 2002).

A AngII é considerada o principal produto ativo do SRA, porém, nas últimas décadas muito se descobriu a respeito dos fragmentos de angiotensinas que podem ser gerados no sistema cardiovascular a partir da AngI e da AngII. Ambas passam por clivagens sequenciais, via ECA2, gerando uma “família” de peptídeos com atividade biológica. Estudos indicam que importantes ações periféricas e centrais do SRA podem ser mediadas por essas sequências menores dos peptídeos angiotensinérgicos, incluindo Angiotensina-III [AngIII ou Ang-(2-8)], Angiotensina-IV [AngIV ou Ang-(3-8)] e Angiotensina-(1-7) (SANTOS, R.A.S. et al. 2000; SANTOS, R.A.S. et al. 2019).

4.3 ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2)

Em 2000, *Tipnis* et al. descreve que a enzima conversora de angiotensina II (ECA2) tem uma estrutura com cerca de 42% de semelhança a ECA, mas faz o papel inverso, ou seja, a ECA promove a vasoconstrição e conseqüentemente o aumento da pressão arterial, enquanto a ECA2 promove vasodilatação e diminuição da pressão (VICKERS, C. et al. 2002). Essa enzima é abundante no endotélio vascular das coronárias e dos rins, no coração e testículos, no encéfalo, hipotálamo e na parede da aorta. (SANTOS, 2007). A ECA2 é uma proteína transmembranar formada por 805 aminoácidos, contendo um ectodomínio na porção extracelular (aminoácidos 18-739), uma região transmembrana (740-768) e uma cauda intracelular. O produto mais ativo da ECA2 é a angiotensina 1-7 obtida a partir da hidrólise da angiotensina II. (JIANG, F. et al. 2014)

A ECA2 mostra atividades bioquímicas distintas da ECA, convertendo a Ang I em Ang 1-9 (DONAGHUE M, et al. 2000). A Ang-(1-9) que ainda não teve suas ações bem definidas, é hidrolisada pela ECA em Ang-(1-7) (CRACKOWER, M.A. et al. 2002). A ação catalítica da ECA2 tem eficiência aproximadamente 500 vezes maior quando seu substrato é Ang II. Além disso, de 10 a 600 vezes mais eficiente que a prolil-endopeptidase (enzima que cliva após o aminoácido prolina) e a prolil-carboxipeptidase (enzima que cliva o último aminoácido carboxiterinal de substratos que contém uma prolina na penúltima posição) para gerar Ang-(1-7) a partir da Ang II. (VICKERS, C. et al. 2002)

A Ang-(1-7) é um vasodilatador muito potente e também contribui para a neoangiogênese de processos cicatriciais, processos inflamatórios crônicos e do crescimento de tumores (SANTOS, R.A.S. et al. 2000). Experimentos onde foram utilizados ratos hipertensos e normotensos evidenciaram que a administração de anticorpos anti-Ang-(1-7) reverte os efeitos hipotensores de receptores da Ang II. Em contradição, a Ang-(1-7) potencializa os efeitos vasodilatador da bradicinina na artéria coronária (IYER S.N, et al. 1997). Em indivíduos hipertensos que fazem o tratamento, a Ang-(1-7) está em menor quantidade na urina, elevando-se durante a administração crônica de um inibidor da ECA (LUQUE, M, et al. 1996).

As ações fisiológicas da Ang-(1-7) ficaram melhor evidenciadas após a descoberta do seu sítio de ligação, o receptor MAS (SANTOS R.A.S. et al. 2018). A localização desse receptor é variada: ele pode ser encontrado no cérebro, nos neurônios, na micróglia e no endotélio vascular; no corpo cavernoso do pênis e testículos; no tecido cardíaco e células endoteliais

sistêmicas, além de adipócitos e fibroblastos que constituem o tecido conjuntivo (HAY, M. et al. 2019). O receptor MAS é classificado como um receptor tipo GPRC (G-Protein-Coupled-Receptor), que quando estimulado, ativa vias de sinalização intracelulares distintas. Além disso, ele é capaz de fosforilar o fator de transcrição FOXO1, o qual possivelmente está envolvido nas ações antitumorais da Ang-(1-7) (SANTOS, R.A.S. et al. 2019).

Alguns experimentos realizados vêm sustentando a hipótese de que a ECA2 está envolvida no controle sistêmico da pressão arterial e em alguns parâmetros relacionados à função contrátil do coração. Em 2002, *Crackower* et al. fizeram um experimento utilizando quatro abordagens experimentais para comprovar o papel regulador que a ECA2 tem sobre as funções pressóricas e contráteis. Primeiramente, foi constatado que ratos hipertensos sódio-sensíveis tinham níveis de RNAm da ECA2 em menor número quando em comparação aos animais normotensos e sódios-resistentes, o que seria consistente com as afirmações de que a ECA2 teria um papel central nos mecanismos que modulam a pressão arterial. Demonstraram também, que a expressão da ECA2 era constantemente reduzida em outros modelos experimentais de hipertensão, como nos ratos espontaneamente hipertensos e nos espontaneamente hipertensos propensos a acidentes vascular encefálicos. A descoberta mais relevante mostrou que o gene da ECA2 estava mapeado no cromossomo X humano onde previamente um locus de traço quantitativo havia sido caracterizado em diversos modelos de hipertensão em ratos.

Em 2003, *Tickellis* et al. induziram o quadro de diabetes, em ratos, com o uso de estreptozotocina e demonstraram que a expressão da ECA2 estava reduzida nos túbulos proximais e que a administração de um inibidor de ECA revertia o quadro. Propuseram que a deficiência local de ECA2 iria promover um aumento de Ang II que acabaria por induzir fibrose intersticial e então uma progressão da doença renal. Os resultados levantaram a possibilidade de que a ausência ou até mesmo a redução do peptídeo vasodilatador Angio-(1-7) associada à menor expressão de ECA2, teria papel fundamental na progressão da doença renal de diabéticos.

Pelos dados levantados nos testes realizados, podemos dizer que a molécula da ECA2 é uma das mais promissoras para a indústria farmacêutica, com vista de tornar possível aos pesquisadores induzir hipertensão ou até mesmo identificar indivíduos mais sensíveis a estímulos pressores. Além de claro, um inibidor de ECA2 poderia ser de grande avanço no

controle de algumas situações que se acompanham de hipotensão arterial sintomática. (FRANCISCHETTI, et al. 2005).

4.4 A ECA2 E SARS-CoV-2

A ECA2 permeia a entrada celular de três cepas de coronavírus: SARS-CoV, NL63 e SARS-CoV-2. As cepas SARS-CoV e SARS-CoV-2 tem uma semelhança de 76% em sua sequência de aminoácidos, o que explica a propensão desses vírus para se ligarem à ECA2 (XU X, et al. 2020). A importância da ECA2 na infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 tem sido de muito interesse nos últimos meses. A localização da ECA2 dentro do corpo é considerada como chave para determinar a progressão da doença causada pelo vírus que visa este receptor (HAMMING, I. et al. 2004). Medições nos níveis de mRNA de ECA2 revelaram alta expressão no intestino, rins, coração e tecidos adiposos, com níveis moderados ou baixos nos pulmões e vasos sanguíneos (LI, M-Y. et al. 2020). Se a endocitose de ECA2 é o mecanismo por qual o SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras, logo, por definição, altas cargas virais levarão a uma redução de ECA2 na superfície das células (ZHANG, Z. et al. 2020).

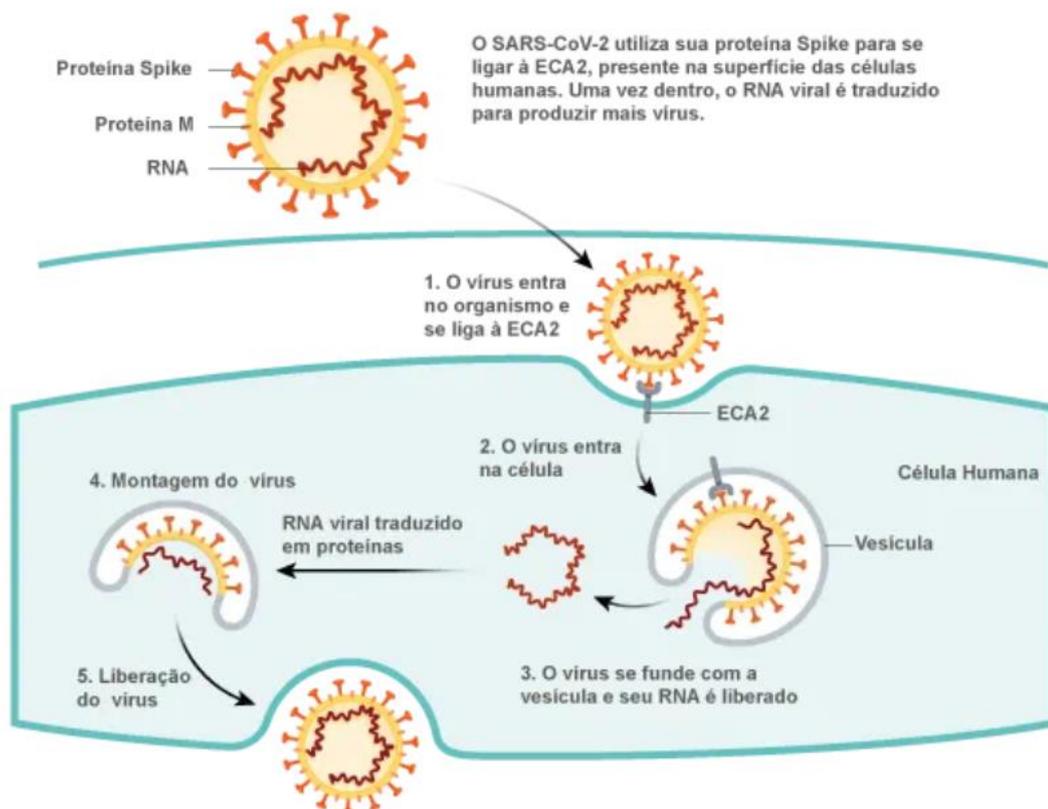
A primeira etapa do processo de entrada viral é a ligação da porção N-terminal da proteína viral S1 a uma bolsa do receptor da ECA2 (Fig.3). A segunda etapa, uma das mais importantes para a entrada do vírus, é a clivagem da proteína S1 e S2 que é feita pelo receptor de protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) (GLOWACKA, I. et al. 2011). Essa segunda etapa é crucial porque após o descolamento da proteína S1, a unidade S2 remanescente sofre um processo de rearranjo que conduz a fusão entre o vírus e a membrana celular, liberando o seu conteúdo, replicando e infectando outras células (HOFFMANN, M. et al. 2020). *Walls* et al. mostraram evidências inequívocas de que o SARS-CoV-2 ganha acesso às células por meio de receptores de ECA2, como observado também na infecção pelo SARS-CoV. ECA2 é expressa no lado luminal do epitélio dos cílios brônquicos, onde remove o resíduo de bradicinina, evitando assim a ligação ao receptor B1. Quando se tem uma expressão baixa de ECA2 há um aumento de bradicinina que por sua vez, ativa os receptores B1, liberando citocinas pró-inflamatórias e intensifica a infecção, inflamação e a lesão pulmonar (SODHI, C.P. et al. 2017).

Diversos estudos usando diferentes modelos de lesão pulmonar mostram que a regulação dos receptores ECA2 desencadeiam graves lesões inflamatórias na árvore respiratória,

causando espessamento da parede alveolar, edema, sangramento e entre outros problemas, que parecem ser mediadas por angiotensina II (KUBA K. et al. 2005; LIN C. et al. 2018).

Dado o fato de que SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 dependem da ligação da glicoproteína S de ECA2 para a entrada viral nas células, portanto, existem grandes possibilidades que ECA2 também estaria atuando na COVID-19 (LEI, Y. et al. 2021). Níveis reduzidos de ECA2 ligados à membrana podem ter um importante papel no desenvolvimento de sintomas extrapulmonares de COVID-19. Além disso, a redução na expressão de superfície celular de ECA2 pode causar uma regulação negativa dos papéis homeostáticos de ECA2 em indivíduos saudáveis, podendo ser responsável pela abundância de sintomas de COVID-19 (CHUNG, M. K. et al. 2020).

Fig.3 Mecanismo de ação e ciclo de vida do SARS-CoV-2.



Fonte: HOFFMANN M. KLEINE-Weber H. SCHROEDER S. et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a Clinically Proven Inhibitor. Cell. 2020.

4.5 ENVOLVIMENTO DO SRA EM COVID-19 EM PESSOAS COM COMORBIDADES

Durante a pandemia, tragédias relacionadas a COVID-19 foram relacionadas a condições de saúde pré-existentes (WU, Z. MCGOOGAN, J.M. 2020). Relatórios comprovam que condições já existentes estavam presentes em pelo menos 94% das mortes por COVID-19. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (33-43%), diabetes (14-19%) e doenças cardiovasculares (8%). Considerando-se que essas comorbidades são mais prevalentes na população idosa, acredita-se que a presença dessas doenças pré-existentes possam ser um fator que explique as taxas de mortalidade mais altas em idosos. (ZHOU, F. et al. 2020).

4.5.1 HIPERTENSÃO

Existe um risco significativo para pacientes hipertensos que venham a contrair o COVID-19. Conforme já descrito, a ECA2 regula negativamente a via AngII/AT1R, indiretamente, reduz a via que media os efeitos fisiopatológicos do Sistema Renina Angiotensina. Muitos pacientes hipertensos já possuem níveis elevados de AngII, isso se dá por variações fenotípicas de ECA e ECA2 que predisõem o indivíduo à hipertensão. Portanto, a infecção por SARS-CoV-2, em indivíduos hipertensos, potencializa os níveis elevados pré-existentes de AngII, levando ao agravamento e risco de acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (BOSSO M. et al. 2020). *Oliveira-Paula et al.* em 2020, relataram uma série de polimorfismos de um amplo espectro de genes (ACE, CYP11B2, NOS3, BDKRB2, BDKRB2/PRKCA/NOS3, PRKCA, VEGFA, CAMK1D, SCNN1G, GPR83, FUT4, Nphs1). Entretanto, nenhum desses genes é conhecido por estar envolvido no início da infecção ou replicação do SARS-CoV-2. Quanto aos polimorfismos da ECA2 que modulam a eficácia dos inibidores de ECA (IECA), podemos citar o rs2106809, ele vem sendo relatado como importante fator preditivo da resposta ao tratamento anti-hipertensivo com IECA em pacientes do sexo feminino na China. No entanto, não se sabe se a alteração da responsividade é devido à expressão alterada da ECA2, pois sabe-se que o rs2106809 pode ser determinante dos níveis circulantes de Ang-(1-7) em mulheres hipertensas; ou ao efeito na sequência proteica de ECA2 e, portanto, da eficiência de ligação da proteína S de SARS-CoV-1 e do receptor ECA2 (CHEN MS Y.Y. et al. 2017).

Além disso, a hipertensão é frequentemente acompanhada por outras morbidades como obesidade, diabetes e doenças renais, contribuindo para a redução da longevidade em geral e piorando o quadro clínico de COVID-19 (HOSSEINZADEH R. et al. 2021). A resposta imune gerada por SARS-CoV-2 pode potencialmente acentuar a hipertensão já existente, além disso, hipertensão predispõe os indivíduos a doenças já ditas anteriormente como doença renal crônica, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, hipertrofia ventricular e insuficiência cardíaca. Tais condições são principalmente observadas em idosos hipertensos, portanto, riscos adicionais podem ser limitantes da vida, isso explica o fato da taxa de mortalidade, durante a pandemia, ser maior em pacientes hipertensos idosos (WEISS P. MURDOCH, D.R. 2020).

Pacientes com hipertensão controlada mostraram melhores resultados após a infecção por SARS-CoV-2 quando comparadas com pacientes com hipertensão não controlada (SAVOIA C. et al. 2021). Em muitos casos, o uso de inibidores da ECA (iECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) restabelecem a homeostase do SRA reduzindo a sinalização fisiopatológica de Ang II e esses mecanismos podem reduzir a progressão de COVID-19. (PATEL, S. et al. 2017)

Algumas hipóteses foram levantadas de que iECA e BRAs poderiam potencializar a infecção por SARS-CoV-2, levando em consideração que iECA e BRAs aumentam a expressão de ECA2 (SAVOIA C. et al. 2021), o que facilita a entrada celular do SARS-CoV-2 e então a sua replicação e aumento da carga viral, e, portanto, a gravidade do COVID-19 (CHEN L. et al. 2020). Estudos mostraram que altos níveis de células que expressam ECA 2, particularmente em crianças, podem mediar efeitos protetores contra COVID-19. (ZHANG, Z. et al. 2021). Pedrosa et al. (2021) também mostrou que o tratamento com candesartan ou captopril pode prevenir a depleção de ECA2 induzida pela proteína S. A retirada do tratamento com iECA e BRA pode resultar em uma reversão completa dos efeitos anti-hipertensivos e cardioprotetores em pacientes com insuficiência cardíaca e, portanto, a retirada da inibição do SRA claramente não é recomendada, pois os estudos clínicos e pré-clínicos são limitados em relação à COVID-19. (BUCKLEY, L. et al. 2020)

4.5.2 DOENÇA CARDIOVASCULAR

Além das ações nos rins, glândulas adrenais e coração, um importante mecanismo pelo qual o SRA contribui para a regulação cardiovascular é através da modulação do sistema nervoso autônomo. Esse sistema regula a função cardiovascular por meio de ações coordenadas de vias neurais autonômicas aferentes, sinalizando distensão dos grandes vasos e câmaras cardíacas; e vias eferentes que transmitem o fluxo simpático e parassimpático para órgãos terminais cardiovasculares. A Ang II aumenta a neurotransmissão do sistema nervoso simpático (SNS), estimulando a liberação pré-sináptica de norepinefrina dos nervos simpáticos, facilitando a transmissão ganglionar simpática, inibindo a recaptção de norepinefrina nos terminais nervosos, aumentando a densidade da inervação simpática nos órgãos terminais cardiovasculares e aumentando as respostas vasoconstritoras à norepinefrina (REID, 1992).

A insuficiência cardíaca é impulsionada pela ativação de múltiplos mecanismos neuro-humorais e de vias de sinalização que resultam em hipertrofia patológica e mal adaptação na remodelação ventricular. A ativação do SRA e o aumento dos níveis de Ang II desempenham papel fundamental na remodelação miocárdica adversa e progressão da doença, contribuindo para disfunção sistólica e diastólica em pacientes com insuficiência cardíaca (HUNTER, J.J. e CHIEN, K.R. 1999). Sob condições de níveis elevados de Ang II e perda da atividade protetora de ECA2, ocorre a piora da disfunção cardíaca, com desenvolvimento de hipertrofia e fibrose (ALGHAMRI, M.S. et al. 2013).

Após infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, a expressão de ECA2 é regulada positivamente em células, incluindo macrófagos, células endoteliais, células musculares lisas e cardiomiócitos (CHEN, L. et al. 2020). Entretanto, polimorfismos que regulam negativamente ECA2 também foram identificados em doenças cardiovasculares (BOSSO, M, et al. 2020). Teoricamente, a atividade reduzida de ECA2 poderia ser potencializada pela regulação indireta de ECA2 e SARS-CoV-2, prejudicando a depuração de Ang II. O resultado desse acúmulo de Ang II pode agravar ainda mais a função cardíaca, arritmia e hipertrofia (DEVAUX, C.A. ROLAIN, J.M. RAOULT D. 2020).

4.5.3 DIABETES

Diabetes é outra comorbidade que está altamente presente nos casos relatados como mais forte preditor de mortalidade entre as comorbidades comuns (CORONA G. et al. 2021), pacientes com altos níveis de glicose no sangue e mal controlados tem um risco maior de desenvolver sintomas graves de COVID-19 (ZHU L. et al. 2020). Em dados recentes, as amostras de pacientes de COVID-19 indicaram inflamação no pâncreas mediada por SARS-CoV-2 acompanhada por inflamação aguda e redução da expressão de insulina (TANG, X. et al. 2021). Foi sugerido que os níveis de expressão de ECA2 no pâncreas também tem relação com a extensão de danos pancreáticas após a infecção por SARS-CoV-2 (LIU, F. et al. 2020). Pacientes diabéticos tem um risco significativo de desenvolver COVID-19 relacionados a complicações cardiovasculares, como miocardite aguda, insuficiência cardíaca aguda, infarto do miocárdio e fibrilação atrial inicial quando comparados com não diabéticos (ABE, T. et al. 2020).

O controle da hiperglicemia demonstrou levar a uma menor taxa de resultados adversos em pacientes com diabetes mellitus e COVID-9. A Metformina é o medicamento de primeira linha no tratamento de diabetes tipo 2 e melhora a sensibilidade à insulina pela ativação da proteína quinase dependente de proteína AMP no fígado (ZHOU G. et al. 2001). Levantou-se a teoria de que metformina poderia ser útil no COVID-19 porque a ativação da AMPK causa fosforilação da ECA2 e, dessa forma, geraria alterações funcionais que levariam à diminuição da ligação do SARS-CoV-2 com o receptor. Em contrapartida, os agonistas do receptor 1 do peptídeo semelhante ao glucagon e os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose poderiam induzir a superexpressão de ECA2 e, portanto, isso seria inadequado em pacientes diabéticos infectados com SARS-CoV-2. No entanto, o tratamento com metformina tem benefícios comprovados na prevenção de doenças cardiovasculares e renais. (PAL, R., BHADADA, S.K. 2020)

5 DISCUSSÃO

Como foi demonstrado no decorrer do trabalho, podemos corroborar que existe um envolvimento da enzima conversora de angiotensina 2 que apresenta um papel importante durante o acoplamento e fusão do vírus da COVID-19 (LETKO, M. et al. 2020).

Os polimorfismos mais importantes são os que ocorrem na proteína Spike, em função de nela está o sítio de acoplamento e entrada do vírus. Em geral, essas modificações genéticas estão relacionadas à maior transmissibilidade e virulência, fazendo com que a doença possa atingir um número maior de pessoas e acarretar as formas graves da doença (DEJNIRATTISAI, et al. 2021).

A maior parte das mortes por COVID-19 ocorreu em pacientes que já possuíam algum tipo de comorbidade pré-existente como hipertensão (33-43%), diabetes (14-19%) e doenças cardiovasculares (8%). Levando em consideração que essas doenças são mais presentes em idosos, esse pode ser um fator que explique a maior taxa de mortalidade (ZHOU, F. et al. 2020).

Tendo em mente que as variações de ECA2 podem facilitar ou dificultar a entrada do vírus da célula (ZHANG et al. 2020), variações no gene desse receptor podem estar relacionadas ao aumento da sua expressão. Conforme verificado por Gómez (2020), polimorfismos da ECA2 têm sido relacionados ao risco de doenças cardiovasculares e pulmonares contribuindo assim para o desfecho da Covid-19, ou seja, os níveis de expressão de ECA2 podem diferir entre pacientes (SAVOIA, C. et al 2021).

Além disso, a expressão da ECA2 se mostrou maior em portadores de diabetes, hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica quando comparada a pacientes saudáveis, o que pode explicar a predisposição desses indivíduos a desenvolverem as formas graves da covid-19 (Pathak et al., 2020).

6 CONCLUSÃO

Apesar das descobertas, muito há de se estudar sobre a atuação do SRA, principalmente em relação a ECA2 e os peptídeos ativos de angiotensina que exercem seu papel nos mecanismos fisiológicos normais e patológicos, como na infecção do SARS-CoV-2.

Além disso, mesmo diante dos esforços mundiais e da ampliação da vacinação, estamos longe do final da pandemia, pois o vírus, naturalmente, sofre mutações e com isso novas variantes acabam surgindo. Nesse sentido, as pesquisas precisam continuar sendo realizadas para que possamos evitar novos e maiores desastres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, T. et al. **Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus.** *Endocrinology, Diabetes e Metabolism.* 2020.
- ALGHAMRI, M.S. et al. **Enhanced angiotensin II-induced cardiac and aortic remodeling in ACE2 knockout mice.** *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics.* 2013.
- BOSSO, M. et al. **The two faces of ACE2: The role of ACE2 receptor and its polymorphisms in hypertension and COVID-19.** *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020.
- BUCKLEY, L.F. et al. **Cardiovascular Pharmacology in the time of COVID-19: A focus on Angiotensin-Converting Enzyme 2.** *Journal of Cardio. Pharm.* 2020.
- CASTELLS M, LOPEZ-TORT F, COLINA R, CRISTINA J. **Evidence of increasing diversification of emerging Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 strains.** *J Med Virol.* 92(10):2165-72. 2020.
- CHAPPEL, M. C. **Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and, absolute?** *American Journal of Physiology.* 2015.
- CHEN L. et al. **The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2.** *Cardiovasc. Res.* 2020.
- CHEN MS Y.Y. et al. **Relationship between genetic variants of ACE2 gene and circulating levels of ACE2 and its metabolites.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2017.
- CHUNG, M. K. et al. **SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy.** *EBioMedicine.* 2020.
- CORONA, G. et al. **Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis.** *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2021.
- CRACKOWER, M. A. **Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function.** *Nature.* 2002.
- CUI, J. LI, D. SHI, Z. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** *Nature Reviews Microbiology.* 2019
- DEJNIRATTISAI W, ZHOU D, SUPASA P, LIU C, MENTZER AJ, GINN HM, et al. **Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2.** *Cell.* 2021.
- DENNIS, A. et al. **Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study.** *BMJ Open.* 2020.
- DEVAUX, C.A., ROLAIN, J.M., RAOULT D. **ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ, failure, and COVID-19 disease outcome.** *Journal of Microbiology.* 2020.
- DONOGHUE, M. et al. **A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9.** *Circulation Research.* 2000.
- DROSTEN C. et al. **Identification of a Novel Coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome.** *The new England Journal of Medicine.* 2003.
- FRANCISCHETTI, E.A. FRANCISCHETTI A. ABREU V.G.D. **A Emergência de um Novo Modulador Cardiovascular: A 2ª enzima de conversão da Angiotensina 2 (ECA2).** *Revista da SOCERJ,* 2005.
- GLOWACKA, I. et al. **Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response.** *Journal of Virology,* 2011.
- GÓMEZ, J. et al. **Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome.** *Gene.* 2020.

- GUANG, C. et al. **Three key proteases—angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin—within and beyond the renin-angiotensin system.** Arch Cardiovasc Dis. 2012.
- GUYTON, A. C., HALL J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** Elsevier Editora Ltda. Ed 13. 2017.
- HAMMING, I. et al. **Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis.** Journal of Pathology. 2004.
- HAY, M. et al. **A Novel Angiotensin-(1-7)-glycosylated Mas receptor agonist for treating vascular cognitive impairment and inflammation related memory dysfunction.** J. Pharmacol Exp Ther. 2019.
- HOFFMANN, M. et al. **SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS1 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor.** Cell, 2020.
- HOFFMANN M. KLEINE-Weber H. SCHROEDER S. et al. **SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a Clinically Proven Inhibitor.** Cell. 2020.
- HOSSEINZADEH R. et al. **Should all patients with hypertension be worried about developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)?.** Clinical Hypertension. 2021.
- HUNTER J.J., CHIEN K.R. **Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure.** The New England Journal of Medicine. 1999.
- IYER, S.N. et al. **Vasodepressor actions of Angiotensin-(1-7) unmasked during combined treatment with Lisinopril and Losartan.** Hypertension Center. 1997.
- JIANG, F. et al. **Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets.** Nature Reviews Cardiology. 2014.
- JOHNSON, N.P., MUELLER J. **Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 “Spanish” Influenza pandemic.** Bull Hist Med. 2002.
- KSIAZEK T. G. et al. **A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome.** N. Engl. J. Med. 2003.
- KUBA K. et al. **A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury.** Nature Medicine. 2005.
- LEI, Y. et al. **SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2.** Circulation Research. 2021.
- LETKO, M., MARZI, A., MUNSTER, V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses.** Nature Microbiology. 2020.
- LI, M-Y. et al. **Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in wide variety of human tissues.** Infectious Diseases of Poverty. 2020.
- LIN, C. et al. **Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice.** Int. J. Biol. Sci. 2018.
- LIU, F. et al. **ACE2 Expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection.** Clinical Gastro. And Hepat. 2020.
- LIU Y.C. et al. **Covid-19: The first documented coronavirus pandemic in history.** Biomedical Journal. 2020.
- LUCIUS, R. et al. **Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II.** Cell Mol Life Sci 1999.
- LUQUE, M. et al. **Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension.** Journal of Hypertension, 1996.
- MOURA, M. M. **Reflexos cardiovasculares em camundongos com alteração na expressão do receptor da angiotensina-(1-7).** Tese (doutorado) – UFMG. 2007.
- OCARANZA, M.P. et al. **Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease.** Nat. Ver. Cardiol. 2020.

- OLIVEIRA-PAULA G. H. et al. **Pharmacogenomics and hypertension: Current insights.** Pharmacogenomics and personalized medicine. 2019.
- PAL R., BHADADA S.K. **Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic?** Diabetes Res. Clin. Pract. 2020.
- PATEL, S. et al. **Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS):** The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2017.
- PATHAK, G. A. et al. **ACE2 Netlas:** In-silico functional characterization and drug-gene interactions of ACE2 gene network to understand its potential involvement in COVID-19 susceptibility. MedRxiv. 2020.
- PEDROSA M.A. et al. **Experimental data using candesartan and captopril indicate no double-edged sword effect in COVID-19.** Portland Press. 2021.
- PEIRIS J.S.M. et al. **Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome.** Lancet. 2003.
- REID I.A. **Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure.** Am. J. Physiol. 1992.
- SANJULIANI, A.F. et al. **Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona:** Bases Fisiológicas e Fisiopatológicas. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2011.
- SANTOS, R.A., FERREIRA, A.J. **Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system.** Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007.
- SANTOS, R.A., CAMPAGNOLE-SANTOS M. J, ANDRADE S. P. **Angiotensin-(1-7):** an update. Regulatory Peptides. 2000.
- SANTOS, R.A.S. et al. **The Ace2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system:** Focus on angiotensin-(1-7). Pshysiol. Rev. 2018.
- SANTOS, R.A.S et al. **The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms.** Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019.
- SAVOIA, C. et al. **Hypertension, a moving target in COVID-19.** Circulation Research. 2021.
- SHI, S. et al. **Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China.** JAMA Cardiology. 2020.
- SODHI, C. P. et al. **Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg⁹ bradykinin/BKB1R ais and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration.** American Physiological Society. 2017.
- SONG, Z. et al. **From SARS to MERS Thrusting Coronaviruses into the Spotlight.** Viruses. 2019.
- TANG, X. et al. **SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation.** Cell Metab. 2021.
- TIKELLIS, C. et al. **Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy.** Hypertension Center. 2003.
- TIKELLIS, C., THOMAS M.C. **Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease.** International Journal of Peptides. 2011.
- TIPNIS, S.R., et al. **A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase.** Journal of Biological Chemistry, 2000.
- UNGER, T. **The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease.** Am J Cardiol. 2002.
- VIBOUD, C. et al. **Global mortality impact of the 1957-1959 influenza pandemic.** J. Infect Dis. 2016.

- VICKERS, C. et al. **Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase.** Journal of Biological Chemistry, 2002.
- WALLS, A.C et al. **Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein.** Cell, 2020.
- WEISS, P. MURDOCH, D.R. **Clinical course and mortality risk of severe COVID-19.** Lancet. 2020.
- WU, F. et al. **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** Nature. 2020.
- WU, Z. MCGOOGAN J.M. **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.** JAMA. 2020.
- XU, X. et al. **Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission.** Science China, 2020.
- ZAKI, A.M. et al. **Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia.** The new England Journal of Medicine. 2012.
- ZHANG, Z. et al. **Distinct disease severity between children and older adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Impacts of ACE2 expression, distribution, and lung progenitor cells.** Clinical Infectious Diseases. 2021.
- ZHOU, F. et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study.** Lancet. 2020.
- ZHOU G. et al. **Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action.** J Clin Invest. 2001.
- ZHU, L. et al. **Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes.** Cell Metab. 2020.
- ZHU, N. et al. **A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.** The New England Journal of Medicine. 2020.