



Interação do SARS-CoV-2 com a enzima conversora de angiotensina 2

Ana Claudia Lima¹, Thiago Henrique Gomes Lordani¹, Caroline Ducci de Almeida² ,
Mayara Caroline Perin¹ , Lucas Eduardo Pizzico¹, Ricardo Alves Correa¹

O presente trabalho teve como objetivo apresentar a relação entre o vírus SARS-CoV-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). Por meio do questionamento sobre a relação entre o SARS-CoV-2 e a ECA 2 foi realizada busca na literatura dos estudos sobre o tema, obtenção dos dados, avaliação, análise e síntese dos resultados e apresentação da revisão integrativa. No total foram encontrados 625 artigos. Após a leitura do título dos artigos, foram selecionados 12 artigos, destes, 8 foram selecionados mediante leitura dos resumos. Após a leitura na íntegra, foram selecionados 5 artigos que traziam em seu conteúdo a interação entre o COVID-19 e a ECA 2. Por meio da revisão, foi possível concluir que a redução da ECA 2 e o aumento da atividade de Angiotensina II - que se desenvolvem como consequência da atividade do SARS-CoV-2 no organismo hospedeiro, gera graves consequências na expressão da COVID-19 devido ao estado pró-inflamatório e pró-trombótico gerado, contribuindo de maneira negativa para o prognóstico dos pacientes, gerando manifestações clínicas graves.

Palavras-chave: COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima de Conversão de Angiotensina 2, SARS-CoV-2, Coronavírus.

Interaction of SARS-CoV-2 with angiotensin converting enzyme 2

The present work aimed to present the relationship between the SARS-CoV-2 virus and the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2). By questioning the relationship between SARS-CoV-2 and ACE 2, a search was carried out in the literature for studies on the topic, data acquisition, evaluation, analysis and synthesis of results and presentation of the integrative review. In total, 625 articles were found. After reading the titles of the articles, 12 articles were selected, of which 8 were selected by reading the abstracts. After reading in full, 5 articles were selected that included in their content the interaction between COVID-19 and ACE 2. Through the review, it was possible to conclude that the reduction in ACE 2 and the increase in Angiotensin II activity - that develop as a consequence of the activity of SARS-CoV-2 in the host organism, generates serious consequences in the expression of COVID-19 due to the pro-inflammatory and pro-thrombotic state generated, contributing negatively to the prognosis of patients, generating manifestations serious clinics.

Keywords: COVID-19, Renin-Angiotensin System, Angiotensin-Converting Enzyme 2, SARS-CoV-2, Coronavírus.

Autor para correspondência: Ana Claudia Lima Braga.

E-mail:
ana.braga@grupointegrad
o.br

Declaração de Interesses:
Os autores certificam que não têm nenhum interesse comercial ou associativo que represente um conflito de interesses em conexão com o manuscrito

¹ Centro Universitário Integrado, Paraná, Brasil.

² Universidade Positivo, Paraná, Brasil.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada por um vírus de RNA de fita simples chamado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. A doença se alastrou rapidamente, e, em março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia (SHAMS et al., 2023). A SARS-CoV-2 é uma enfermidade com amplo espectro de manifestações, cujo quadro clínico dos infectados pode variar do assintomático até o óbito. Um crescente número de estudos sugere que fatores como idade avançada (≥ 65 anos) e comorbidades - como hipertensão, diabetes e obesidade - são fatores de risco independentes para a manifestação mais grave da doença em comparação com a população geral (ANGELI; VERDECCHIA; REBOLDI, 2023). Atualmente, o mecanismo de entrada viral nas células humanas é bem caracterizado - a SARS-CoV-2 penetra nas células humanas pelos mesmos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2), uma enzima constituinte do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), cuja expressão acontece principalmente no endotélio das artérias coronárias, vasos intra-renais, no epitélio pulmonar e enterócitos. Acredita-se que a afinidade do SARS-CoV-2 pela ECA2 seja responsável por gerar sintomas mais graves da COVID-19, pois essa interação resulta em diminuição da ECA2 na membrana celular, impedindo sua função contra regulatória à ação da angiotensina II - o desequilíbrio na ativação do SRAA gera uma exacerbação da resposta inflamatória, ocasionando uma tempestade de citocinas. Esta revisão tem como objetivo apresentar a correlação entre a interação do SARS-CoV 2 com a ECA 2 com base no desequilíbrio gerado no SRAA e as respectivas consequências geradas na progressão da doença, bem como o desenvolvimento de complicações.

MÉTODO

Para a elaboração do estudo, foram realizadas, de maneira ordenada, as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa, busca na literatura dos estudos, obtenção dos dados, avaliação dos estudos, análise e síntese dos resultados e apresentação da revisão integrativa. A questão de pesquisa elencada foi: “Qual a interação entre o COVID-19 e a ECA 2?”. Os critérios de inclusão das produções científicas foram: período de publicação delimitado entre os anos de 2021 e 2024; estar publicado nos idiomas português e/ou inglês. Os critérios de exclusão foram: trabalhos no formato de tese, dissertação, livro ou capítulo de livro, editorial, matéria de jornal, revisão integrativa ou sistemática da literatura, estudo reflexivo e relato de experiência, estudos duplicados e estudos que não contemplem o objetivo proposto na pesquisa. O levantamento bibliográfico ocorreu em setembro de 2024, com a busca de artigos indexados nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram realizadas consultas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para identificação dos descritores exatos em português e seus respectivos correspondentes em inglês: COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima de Conversão de Angiotensina 2, SARS-CoV-2 e Coronavirus. Foram utilizadas associações dos descritores indexados com o auxílio do operador booleano “AND”. Para seleção dos artigos após pesquisa em cada base de dados selecionada, foi realizada a leitura em três tempos, primeiro: leitura de títulos, segundo: leitura dos resumos dos artigos selecionados através do título e terceiro: a leitura na íntegra dos artigos selecionados.

REVISÃO DE LITERATURA

No total foram encontrados 625 artigos, e feita a seleção a partir dos títulos de acordo com o objetivo do estudo. Após a leitura do título dos artigos para identificação da temática alvo desta revisão integrativa, foram selecionados 12 artigos, destes, 8 foram selecionados mediante leitura dos resumos.

Após a leitura na íntegra desses artigos, foram selecionados 5 artigos que traziam em seu conteúdo a interação entre o COVID-19 e a ECA 2. O SRAA inicia com a liberação de angiotensinogênio na corrente sanguínea pelo fígado. O angiotensinogênio é uma glicoproteína inativa que, ao ser clivada pela renina, uma enzima produzida nas células justaglomerulares dos rins - por meio do estímulo de receptores β -adrenérgicos tipo 1 encontrados nessas células - em resposta à diminuição do fluxo sanguíneo renal ou ao estímulo simpático, origina a angiotensina I. A angiotensina I é convertida em angiotensina II por meio da ação da ECA 1 (Enzima Conversora de Angiotensina I), produzida no endotélio vascular arterial de todos os tecidos. A ECA 2, do ponto de vista estrutural é semelhante à ECA 1, porém, funcionalmente possui efeito oposto - a ECA 2 decompõe a angiotensina II em seus metabólitos e ativa receptores que funcionam como potentes vasodilatadores - Angiotensina (1-7) e, portanto, atuam como regulador negativo do SRAA. A ECA 2 é expressa em vários tecidos, incluindo as vias respiratórias superiores e inferiores, o miocárdio e a mucosa gastrointestinal. Segundo Gonçalves et al. (2023), o SARS-CoV-2, por meio de sua proteína S/Spike, liga-se à ECA 2 e inicia o processo de internalização na célula humana através da formação de um endossoma. Devido a esse mecanismo, a ECA 2 é removida da membrana celular da célula hospedeira, gerando acúmulo de angiotensina II no organismo. Além de atuar como potente vasoconstritor, de acordo com Gonçalves et al. (2023) e Maranduca et al. (2022), a angiotensina II desempenha importante papel na inflamação - através da geração de radicais oxidativos, hipertrofia, remodelação e apoptose. Esse fato explica uma série de achados clínicos encontrados na COVID-19 - elevação dos níveis de interleucinas, inflamação endotelial, miocardite, neuropatias inflamatórias, alterações na cascata de coagulação, e, de acordo com os estudos, tais manifestações são atribuídas à elevação dos níveis de angiotensina II gerados por meio da redução da atividade da ECA 2. De acordo com Maranduca et al. (2022), a ECA 2 está presente de forma abundante no epitélio respiratório, nos pneumócitos tipo II, responsáveis pela produção de surfactante - substância responsável por diminuir a tensão superficial dos alvéolos, evitando seu colapso. A presença de abundante ECA 2 no epitélio respiratório permite a entrada exacerbada de SARS-CoV-2 nas células, prejudicando a produção de surfactante, e, dessa forma, permite destruição intensa e difusa da parede alveolar. Por conseguinte, viabiliza a evolução da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que acompanha alguns casos da doença. Com a destruição alveolar, macrófagos alveolares e monócitos circulantes são ativados pela interação de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) e Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs), isso determina a produção de altos níveis de citocinas inflamatórias, perpetuando a inflamação pulmonar generalizada. Esse fato explica o motivo de pacientes com doenças pulmonares prévias apresentarem maiores taxas de complicações e evolução para óbito. Além disso, segundo Jasiczek et al. (2024), vários eventos cardiovasculares (embolia pulmonar, lesão miocárdica aguda, miocardite, síndrome coronariana aguda, pericardite e arritmias) foram relatados em pacientes que sofreram a infecção pelo SARS-Cov 2. Acredita-se que a lesão miocárdica aguda, a miocardite e algumas arritmias, como fibrilação atrial, sejam geradas pela resposta inflamatória exacerbada, resultante do desequilíbrio do SRAA; enquanto isso, a embolia pulmonar seria o resultado da interação entre a ação viral direta e o estado de hipercoagulabilidade gerado pela resposta inflamatória.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SRAA, por meio da diminuição de ECA 2 e aumento da atividade de Angiotensina II - que se desenvolvem como consequência da atividade do SARS-CoV 2, gera graves consequências na expressão da COVID-19 devido ao estado pró-inflamatório e pró-trombótico gerado, contribuindo de maneira negativa para o prognóstico dos pacientes. O SARS-CoV 2 impõe uma série de desafios ao sistema de saúde e à população em geral - por meio das várias formas de manifestação clínica, ocasionou um cenário de pandemia e crise de saúde pública a nível mundial. Em um cenário de recursos finitos e saturação do sistema de saúde, uma compreensão mais ampla a respeito do desenvolvimento de formas mais graves da doença, considerando a interação entre o SARS-CoV-2 e a ECA2, possibilitaria o estudo de novas terapêuticas e um manejo mais efetivo das complicações decorrentes da infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANGELI, F.; VERDECCHIA, P.; REBOLDI, G. Long COVID [post-acute sequelae of coronavirus disease 2019]: experimental drugs for cardiopulmonary complications. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 32, n. 7, p. 567–570, 2023.
2. GONÇALVES, J. et al. Potential use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors to reduce COVID-19 severity. **Revista portuguesa de cardiologia**, v. 42, n. 4, p. 373–383, 2023.
3. JASICZEK, J. et al. Role of the RAAS in mediating the pathophysiology of COVID-19. **Pharmacological reports: PR**, v. 76, n. 3, p. 475–486, 2024.
4. MARANDUCA, M. A. et al. The RAAS axis and SARS-CoV-2: From oral to systemic manifestations. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 58, n. 12, p. 1717, 2022.
5. SHAMS, E. et al. Associação entre o Antagonismo do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e a Mortalidade Relacionada à COVID-19 em Pacientes com Hipertensão Relacionada ao Sobrepeso/Obesidade: um Estudo Retrospectivo de Coorte. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 120, n. 4, 2023.

Recebido: 04 de novembro de 2024

Versão Final: 04 de novembro de 2024

Aprovado: 05 de novembro de 2024



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.