



## FISIOPATOLOGIA DA COVID-19: REPERCUSSÕES SISTÊMICAS

### COVID-19 PATHOPHYSIOLOGY: SYSTEMIC REPERCUSSIONS

Fábio Ramos de Souza Carvalho<sup>1</sup>, Lucas Cardoso Gobbi<sup>2</sup>, Giulia Coser Casotti<sup>2</sup>, Maria Eduarda Dias Lyra<sup>2</sup>, Larissa Marteleite Tiussi<sup>2</sup>, Ana Julia Faria Caetano<sup>2</sup>, Ana Luiza Caetano Cavalari<sup>2</sup>, Maria Izabel Lopes Pinheiro<sup>2</sup>, Linda Christian Carrijo-Carvalho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doutor em Ciências, especialidade Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; Docente, qualidade Professor Doutor, PD1, Curso de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC). <sup>2</sup>Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC). <sup>3</sup>Doutora em Biotecnologia, Instituto Butantan, Universidade de São Paulo; Docente, qualidade Professora Doutora, PD1, Curso de Medicina, Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC).

### RESUMO

A COVID-19 é causada pela entrada do SARS-CoV-2 nos tecidos por meio da enzima ECA-2, o que resulta em um comprometimento sistêmico, uma vez que o receptor de entrada do vírus pode ser encontrado em diversos órgãos. Dessa forma, tendo em vista o atual cenário global gerado pela alta infectividade do vírus faz-se necessário um estudo aprofundado acerca da fisiopatologia da COVID-19 a fim de proporcionar uma maior compreensão do tema. O estudo objetivou diferenciar o SARS-CoV-2 com outros tipos de coronavírus humanos, incluindo os fatores de virulência, bem como avaliar os mecanismos de entrada e adesão na célula, repercussões sistêmicas da infecção e agravos clínicos importantes. O estudo apresenta uma abordagem qualitativa, realizado no mês de setembro de 2020. Concluiu-se que o vírus responsável pela doença apresenta características importantes no comprometimento de diversos tecidos humanos.

**Palavras-Chave:** COVID-19, Fisiopatologia, SARS-CoV-2, ECA-2.

### ABSTRACT

COVID-19 is caused by the entry of SARS-CoV-2 into the tissues by means of the enzyme ACE2, which results in a systemic impairment, since the receptor responsible for the entry of the virus can be found in several organs. Thus, in view of the current global scenario generated by the high infectivity of the disease, an in-depth study on the pathophysiology of COVID-19 is necessary in order to provide a greater understanding of the theme. The study aimed to differentiate SARS-CoV-2 to other types of human coronaviruses, including virulence factors, as well as to evaluate the mechanisms of entry and adhesion in the cell, systemic repercussions of infection and important clinical outcomes. The study presents a qualitative approach, carried out in September of 2020. It was concluded that the virus responsible for the disease has important characteristics in the involvement of several human tissues.

**Keywords:** COVID-19, Pathophysiology, SARS-CoV-2, ACE2.



## INTRODUÇÃO

O Sars-CoV-2 é um dos 7 tipos de cepas de coronavírus conhecidas atualmente que infecta os seres humanos (SU *et al.*, 2016). Estudos recentes têm evidenciado que o SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira através da enzima conversora de angiotensina II (ECA-2), e o alinhamento negativo dessa enzima pode levar a lesões múltiplas nos órgãos que a contêm (NI *et al.*, 2020). O vírus, ao se ligar ao receptor ECA-2, é capaz de utilizar todas as suas proteínas (ZHOU *et al.*, 2020).

No final de 2019 houve um surto de coronavírus na cidade de Wuhan, na China, que, após alguns meses, resultou em uma pandemia. Os efeitos dessa adversidade foram um grande número de indivíduos acometidos, principalmente de doença respiratória aguda grave, acarretando um quadro clínico instável (HUANG *et al.*, 2020). Dessa forma, estudar sobre o vírus e seu comportamento esclarece a quantidade de prognósticos desfavoráveis e mortalidades.

O objetivo geral deste trabalho é promover maior conhecimento a respeito do vírus Sars-CoV-2, seus fatores de virulência, como ocorre sua entrada na célula humana e as alterações fisiológicas que proporciona no organismo, tendo grande relevância na atualidade, visto que a doença abordada ainda persiste em diversos países.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de caráter exploratória qualitativa em fontes secundárias, para identificação de fatores relacionados à temática “Fisiopatologia do COVID-19: repercussões sistêmicas”. Utilizou-se da revisão de literaturas visando à admissão de conteúdos de fontes diversas, com o objetivo de sistematizar o conhecimento acerca do tema, a fim de promover maior esclarecimento por meio de uma análise bibliográfica meticulosa e atual.

A estratégia para identificação e seleção dos artigos foi a busca de publicações dispostas nas bases de dados de acesso livre, disponíveis na internet, como as revistas Nature, Cell e The Lancet. Os assuntos da temática foram abordados em plataformas como Science Direct e Pubmed e, por fim, foi utilizado também o site Google acadêmico para a pesquisa, durante setembro de 2020.

Os critérios adotados para a seleção dos artigos foram artigos originais, revisão de literatura, artigos com resumos e textos completos disponíveis para análise,

publicados no período de 2003 e 2020, e as palavras-chaves utilizadas foram “COVID-19”, “fisiopatologia”, “SARS-CoV-2”, “ECA-2”.

Os artigos obtidos no levantamento foram analisados mediante leitura criteriosa, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo, a fim de organizar e tabular os dados apresentados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os artigos foram lidos, selecionados criteriosamente e agrupados em cinco tópicos, sendo eles 1) Coronavírus: família; 2) SARS-CoV-2 (diferenças dos outros coronavírus, fatores de virulência); 3) Mecanismos de adesão e entrada na célula: receptor ECA 2; 4) Órgãos com a presença desse receptor e os efeitos do vírus na fisiologia desses órgãos; 5) Agravos do quadro clínico (comprometimento pulmonar e intubação, tromboembolias, distúrbios de coagulação).

### **1 CORONAVÍRUS: FILOGENIA**

Os vírus de RNA podem ser divididos em cinco ramos, com suas classificações em ordens e famílias (WOLF, 2018). Os coronavírus estão relacionados a ramo 2, que é formado pela ordem *Nidovirales* e a família *Coronaviridae* (CUI; LI; SHI, 2019). A família *Coronaviridae* foi dividida em *Ortocoronavirinae* e *Subfamílias Letovirinae* pelo comitê internacional de taxonomia de vírus em 2018. Um grupo chamado *Coronaviridae* Study Group (CSG), componente desse comitê, tem como objetivo avaliar a localização de novos vírus, utilizando de sua relação com vírus conhecidos em táxons já estabelecidos, incluindo, principalmente, as especificações referentes ao Coronavírus relacionado à *síndrome respiratória aguda grave* (CHEN *et al.*, 2020a).

Os Coronavírus humanos altamente patogênicos pertencem à subfamília *Coronavirinae*, da família *Coronaviridae*. Dessa forma, pode-se agrupar os vírus dessa subfamília em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus* (CHEN *et al.* 2020a).

### **2 SARS-COV-2: VARIANTES ANTIGÊNICAS**

Sabe-se que, desde a década de 60, uma recombinação de coronavírus em animais resultou em surtos de infecção de coronavírus em humanos (SU *et al.*, 2016). Acerca da linhagem de descoberta de cepas de coronavírus humanos (HCoVs), sabe-

se, até então, que existem 7 (sete) cepas diferentes conhecidas: a HCoV-229E (do gênero alphacoronavírus) – descoberta em 1966; a HCoV-OC43 (do gênero betacoronavírus – linhagem A), em 1967; o coronavírus de síndrome respiratória aguda grave – SARS-CoV (betacoronavírus, linhagem B), em que resultou em surto na China em 2002/2003; o HCoV-NL63 (alphacoronavírus) – descoberto em 2004; o HCoV-HKU1 (betacoronavírus – linhagem A) – detectado em janeiro de 2005; a cepa do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio, MERS-CoV (betacoronavírus, linhagem C) que causou um surto endêmico na Península Arábica, no ano de 2012, e que também se alastrou e causou um surto no ano de 2015 na Coreia do Sul e por mais de 20 de países devido à circulação de pessoas entre eles. E, por último, o atual SARS-CoV-2 (do gênero betacoronavírus), descoberto em 31 de dezembro de 2019, por meio de amostras de lavagem bronco alveolar, na cidade de Wuhan, China (FENG *et al.*, 2020).

Juntamente com o SARS-CoV e o MERS-CoV, o SARS-Cov 2 é um dos tipos que causam doença respiratória mais severa e fatal. Porém, comparado com os outros vírus, a velocidade da disseminação do SARS-Cov 2 é a mais alta, sugerindo que esse vírus apresenta transmissibilidade muito maior do que o SARS-CoV e o MERS-CoV. (LEE; KIM, 2020).

Quanto aos sintomas detectados, as 3 cepas que causam infecção respiratória aguda - SARS-Cov, MERS-CoV e SARS-Cov-2 – podem ter expressão assintomática assim como sintomas variados, desde apenas uma simples febre e tosse em ambos, como progredir para sintomas gastrointestinais e insuficiência renal (mais evidente para o MERS-CoV), ou ainda para uma pneumonia e insuficiência respiratória (característica mais marcante com o SARS-Cov e SARS-CoV 2 (SU *et al.*, 2016; LEE; KIM, 2020). Os outros 4 (quatro) tipos de coronavírus humanos citados anteriormente provocam sintomas semelhantes a um resfriado comum (SU *et al.*, 2016).

Com base nos bancos de dados de sequências atuais, todos os coronavírus humanos têm origens animais: SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 e HCoV-229E são considerados originados em morcegos; HCoV-OC43 e HKU1 e certamente se originaram de roedores (FORNI *et al.*, 2017). A recombinação provavelmente ocorreu em morcegos antes do SARS-CoV ser introduzido na província de Guangdong, através de civetas infectadas ou outros mamíferos infectados de Yunnan. O SARS-CoV introduzido sofreu rápidas mutações e se espalhou com sucesso em civetas. Depois de vários spillovers independentes para humanos, algumas das cepas

sofreram mais mutações e se tornaram epidemia durante o surto de SARS em 2002–2003 (YANG *et al.*, 2015).

Ainda não se tem dados concretos a respeito da origem do SARS-CoV-2. Até o momento, o vírus mais relacionado é o RaTG13, que foi identificado a partir de um morcego *Rhinolophus affinis* amostrado na província de Yunnan em 2013. Esse vírus compartilhou 96,1% de identidade de nucleotídeos e 92,9% de identidade no gene S, sugerindo novamente que os morcegos desempenham um papel fundamental como reservatórios de coronavírus (ZHOU *et al.*, 2020).

Devido à frequência de recombinações do CoVs circulando em diferentes espécies animais, tem-se uma alta diversidade genética e, conseqüentemente, diferentes fatores de virulência para as infecções humanas por coronavírus. Segundo Lee (2020), a patogenicidade e a virulência do SARS-CoV-2 está associada à alta afinidade com os receptores de enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2), bem como ocorre com o SARS-CoV. Apesar dessa semelhança, a taxa de letalidade encontrada para o SARS-CoV-2 é menor (cerca de 3%) comparada ao evidenciado pelo SARS (9%) e pelo MERS (36%) até então, apesar do fator de transmissibilidade ser muito maior com o SARS-CoV-2, já relatado anteriormente. Esse índice de fatalidade pode aumentar para esses 3 (três) tipos de coronavírus humanos devido à virulência ser maximizada em determinados grupos de pessoas, como por exemplo, hospedeiros com idade avançada ou que exibem alguma comorbidade, como a hipertensão, asma, diabetes, obesidade e problemas cardiorrespiratórios devido à vulnerabilidade que apresentam (FENG *et al.*, 2020; SU *et al.*, 2016).

### **3 MECANISMOS DE ADESÃO E ENTRADA NA CÉLULA HOSPEDEIRA: RECEPTOR ECA-2**

A ECA-2 é um receptor de membrana tipo I, pertencente à família carboxidipeptidase, estando amplamente dividida pelo corpo, incluindo órgãos importantes como coração, intestino delgado, rim e nos pulmões (em menor extensão). Concentra-se nos pulmões, majoritariamente, em células alveolares tipo II e macrófagos, além de também estar presente, em quantidades menores, nas células epiteliais brônquicas e traqueais (HAMMING *et al.*, 2004). A ECA-2 degrada a angiotensina II, produzindo a angiotensina 1-7, a qual possui várias funções, inclusive regular, de forma negativa, ações da angiotensina II mediadas pelo receptor de angiotensina II tipo 1, como o RAS – Sistema Renina Angiotensina (GHEBLAWI *et al.*,

2020). A ECA-2 também está fortemente relacionada à ação do novo coronavírus nas células do organismo humano, a qual será descrita a seguir.

O SARS-CoV-2 possui duas proteínas de membrana do tipo I denominadas proteínas S (spike), as quais se subdividem em S1 e S2. O S1 se liga a ECA-2 através do domínio de ligação obrigatório (RBD) e do domínio da peptidase N-terminal (PD) pertencente à ECA-2, características que permitem a ligação facilitada da proteína do vírus ao receptor celular. Para isso, a proteína S se rearranja estruturalmente para fundir-se à membrana da célula, ação que resulta na instabilidade do trímero da proteína S, a qual é essencial para o derramamento das subunidades S1 e S2, bem como a ligação estável entre ECA-2 e S1. A subunidade S1, então, realiza movimento conformacional do tipo dobradiça para ocultar ou expor os sítios de ligação do receptor (YAN *et al.*, 2020). Após essa ligação, o S2 é exposto e clivado, processo importante para a infecção da célula pelo vírus (YAN *et al.*, 2020), pois proporciona a fusão da membrana do vírus com a célula hospedeira, e o RNA viral é, posteriormente, liberado no citoplasma, estabelecendo a infecção. A ECA-2, então, é internalizada junto com vírus, seja de forma intacta ou por meio de seu domínio transmembrana (KUBA *et al.*, 2010). É válido ressaltar que a ECA-2 é o receptor funcional para o SARS-CoV-2, posto que estudos realizados por ZHOU *et al.* (2020) revelaram que o vírus é capaz de utilizar todas as proteínas ECA-2, e que receptores de outros coronavírus, como aminopeptidase N (APN) e dipeptidil peptidase 4 (DPP4), não são utilizados pelo novo vírus.

#### **4 ÓRGÃOS COM A PRESENÇA DO RECEPTOR ECA-2 E OS EFEITOS DO VÍRUS NA FISIOLÓGIA DESSES ÓRGÃOS**

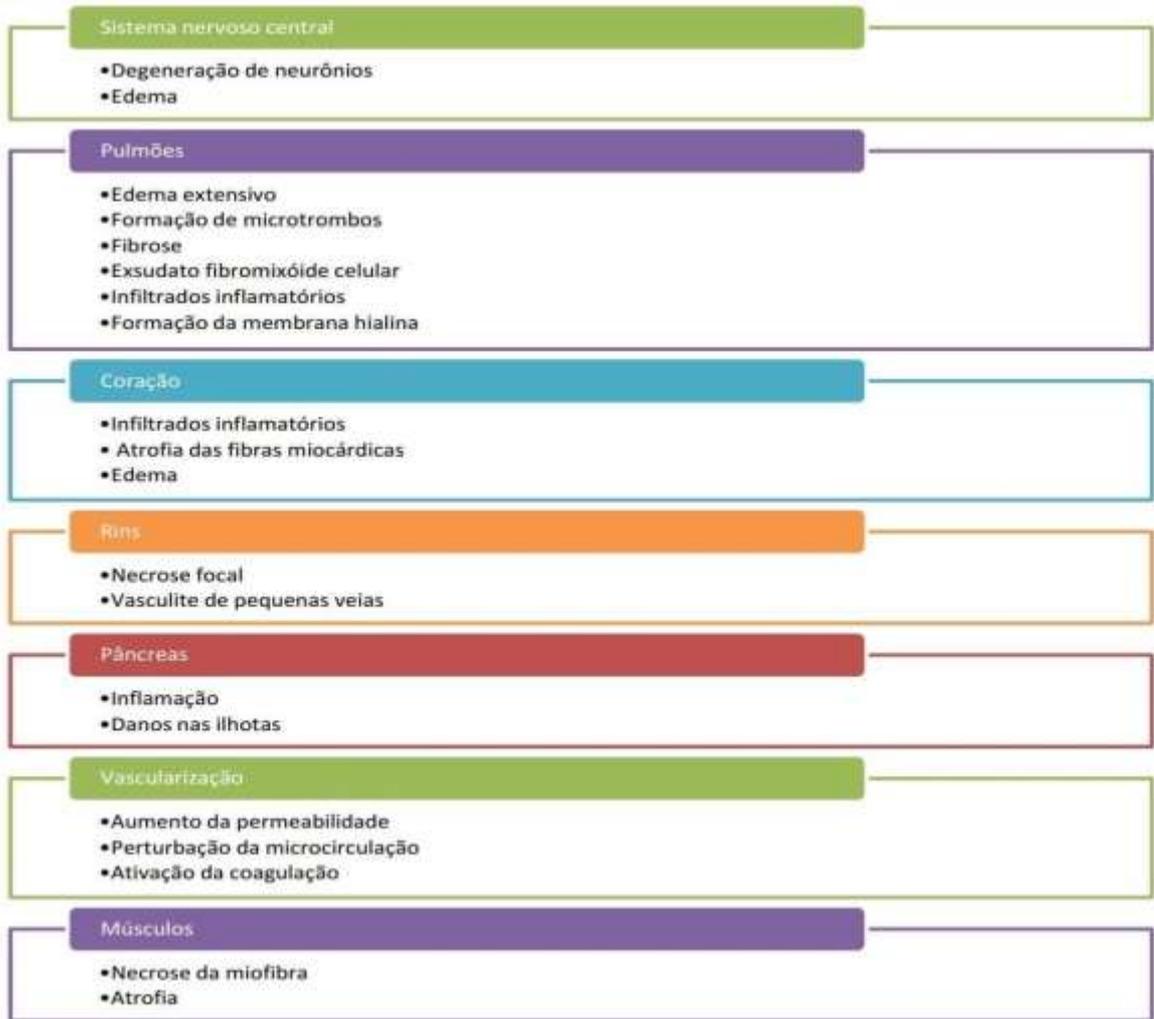
A enzima ECA-2 possui uma variedade de funções, sendo uma delas um regulador importante do sistema renina-angiotensina que contribui com a homeostase fisiológica do organismo. Além disso, foi descoberto que o vírus SARS-CoV-2 entra nas células por meio desse receptor ECA-2 e, conseqüentemente, órgãos que possuem essa enzima estão suscetíveis aos efeitos do coronavírus. O alinhamento negativo da enzima posteriormente à infecção pode levar a lesões múltiplas dos órgãos (NI *et al.*, 2020).

O Quadro 1 apresenta órgãos e algumas células humanas onde a enzima conversora de angiotensina II pode ser encontrada.

<b>Coração</b>
Fibroblastos cardíacos; Miócitos cardíacos; Células endoteliais; Pericitos; Células adiposas epicárdicas
<b>Fígado</b>
Colangiócitos e hepatócitos
<b>Intestino</b>
Enterócitos
<b>Olhos</b>
Células epiteliais pigmentadas; Células fotorreceptoras (cones e bastonetes); Células da glia Müller
<b>Pulmões</b>
Células endoteliais alveolares (tipo II); Vasculatura pulmonar
<b>Rins</b>
Células epiteliais glomerulares; Células epiteliais do túbulo proximal; Podócitos
<b>Sistema Nervoso Central</b>
Órgãos circunventriculares
<b>Vasculatura</b>
Células endoteliais; Células angiogências migratórias; Células de músculo liso vasculares
<b>Vias aéreas superiores</b>
Células endoteliais ciliadas/ Células caliciformes

Quadro 1: Órgãos com expressão de ECA-2 e as suas respectivas células.  
 Fonte: Os Autores.

O Quadro 2 apresenta os órgãos que estão sujeitos aos impactos do SARS-CoV-2 e suas complicações.



Quadro 2: Danos que o COVID-19 provoca em alguns órgãos.  
Fonte: Os Autores.

Uma das adversidades mais comuns em pacientes com COVID-19 é a lesão cardíaca. Um estudo realizado revelou também uma grande quantidade de ECA-2 em pericitos e, por este motivo, a infecção causa distúrbios das células endoteliais dos capilares, impulsionando a disfunção microvascular. Esse achado esclarece a quantidade de casos graves incluindo as lesões cardíacas (CHEN *et al.* 2020b).

Um outro estudo, feito por SU *et al.* (2020), mostrou fragmentos semelhantes ao SARS-CoV-2 no epitélio tubular e nos podócitos. Ademais, o estudo também observou a presença do vírus no tecido renal, causando lesão renal aguda e proteinúria. A lesão endotelial acometeu capilares nas alças glomerulares, causando inchaço. Outros fatores que contribuíram para a lesão renal foram a hipóxia sistêmica e coagulação anormal.

Na região hepática pode estar relacionado ao efeito citopático direto do vírus uma reação imune descontrolada, sepse ou lesão hepática induzida por drogas. Dada a maior expressão de receptores ECA-2 em colangiócitos, o fígado é um alvo potencial para SARS-CoV-2. Além disso, COVID-19 pode causar agravamento da doença hepática crônica de base, levando à descompensação hepática e insuficiência hepática aguda sobre crônica, com maior mortalidade (JOTHIMANI *et al.*, 2020).

A enzima conversora de angiotensina II na região gastrointestinal está presente nos enterócitos do intestino delgado, o que torna essa área passível de lesões. Ao entrar nas células desse órgão, o coronavírus pode levar à disbiose intestinal, induzindo a imunidade (LEUNG *et al.*, 2003).

Na vasculatura observa-se a presença de ECA-2 nas células endoteliais, cuja lesão induz disfunção endotelial, que é uma característica muito marcante da obesidade, hipertensão e envelhecimento, causando um agravo maior ou até a mortalidade. Dentro das células, o SARS-CoV-2 estimula o sistema imune através do aumento das citocinas inflamatórias e também o dano vascular (FERRARIO *et al.*, 2005).

Os sistemas nervosos central e periférico são, também, afetados. Os sintomas rotineiros relatados são: cefaleia e diminuição da capacidade de resposta, mas anosmia, hiposmia, disgeusia e hipogeusia também são considerados sintomas provocados pelo COVID-19 (MAO *et al.*, 2020). As hemorragias intracerebrais e subaracnóidea ocorrem como componente de um estado trombótico impulsionado pela ligação do vírus com a ECA-2 no endotélio, causando endotelite generalizada e coagulopatia (BAIG *et al.*, 2020b).

Pesquisa realizada em autópsias pulmonares de pacientes com COVID-19 demonstrou dano alveolar difuso como uma das lesões pulmonares, edema e hiperplasia dos pneumócitos tipo II, com presença de fragmento do SARS-CoV-2 principalmente nos pneumócitos. Tal fato justifica a relevância de complicações respiratórias e agravos dos casos (CARSANA *et al.*, 2020).

Os receptores ECA-2 no pâncreas são encontrados nas ilhotas pancreáticas, induzindo a disfunção das células  $\beta$  e hiperglicemia, o que leva os pacientes a um quadro clínico mais grave, que abrange vasculopatia e coagulopatia (MUKHERJEE *et al.*, 2020).

A revisão de literatura por Aiello *et al.* (2020) revelou conhecimentos acerca da presença do vírus na córnea, conjuntiva, saco lagrimal e lágrimas. O predomínio de

conjuntivite ocular exibe alta em relação à complicação do curso de COVID-19. No entanto, uma grande quantidade de informações disponíveis referentes à infecção do COVID-19 na região ocular deve ser apontada como controversa.

## **5 AGRAVOS DO QUADRO CLÍNICO (COMPROMETIMENTO PULMONAR E INTUBAÇÃO, TROMBOEMBOLIAS, DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO)**

### **5.1 AGRAVOS RESPIRATÓRIOS**

Pesquisa feita em janeiro de 2020, baseada na coleta e análise de dados de 41 pacientes internados com infecção por COVID-19 confirmada, evidenciou a característica do SARS-Cov-2 de provocar infecções no trato respiratório inferior. Tais pacientes, que foram infectados pelo vírus em dezembro de 2019, apresentaram pneumonia, possuindo anormalidades na TC de tórax, a qual revelou que 40 (98%) deles tiveram envolvimento bilateral. A tomografia também apresentou, dentre os 13 pacientes desse grupo que foram internados na UTI, achados de áreas lobulares e subsegmentais múltiplas bilaterais de consolidação, mostrando que o quadro respiratório desses pacientes evoluiu para síndrome da angústia respiratória do adulto grave e hipoxemia. Seis pacientes morreram pela doença (HUANG *et al.*, 2020).

O novo coronavírus compromete a fisiologia pulmonar, levando muitos pacientes a um estado crítico de saúde. Isso ocorre porque o SARS-CoV-2 infecta células do sistema imune, como macrófagos, monócitos, células dendríticas e linfócitos, de forma que elas liberem citocinas inflamatórias como IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF $\alpha$ , de forma excessiva, atraindo mais leucócitos para o sítio inflamatório e lesionando as células pulmonares (HUANG *et al.*, 2020). A lesão decorrente da resposta inflamatória modifica a estrutura dos alvéolos de tal forma a impossibilitá-los a realizarem com eficiência as trocas gasosas essenciais para oxigenação do sangue, provocando hipoxemia nos pacientes. Além desses fatores, pode ocorrer em alguns pacientes exsudato e fibrose nos bronquíolos terminais e nas paredes alveolares, que são uma barreira que compromete, de forma ainda mais profunda, as trocas gasosas com os capilares sanguíneos, causando insuficiência respiratória hipoxêmica no doente (CHEN *et al.*, 2020a).

Estudos demonstram a possibilidade de que o SARS-COV-2 consegue alterar a fisiologia pulmonar ao atuar nos centros de respiração, como o tronco cerebral e área pré-BÖTC (marca-passo respiratório), além da medula oblonga, lesionando

esses órgãos de forma que o paciente possa perder a respiração autônoma de acordo com o nível de comprometimento nesses sistemas, ocasionando falha respiratória (BAIG *et al.*, 2020a).

Portanto, diante do exposto, os pacientes com maior agravo clínico necessitam de cuidados de suporte prolongado e de alta intensidade, os quais incluem intubação, sedação e ventilação mecânica, terapias avançadas para insuficiência respiratória (como vasodilatadores e posicionamento prono), suporte cardiovascular e até terapia antiviral experimental. Contudo, esses cuidados são escassos e sobrecarregados (SOMMER *et al.*, 2020). Além disso, segundo HUR *et al.* (2020), apenas 27,5% dos pacientes ficaram intubados por menos de 7 dias, e 90% dos pacientes tiveram internação hospitalar maior que 10 dias. Dessa forma, identificar e tratar os pacientes em risco no início da infecção pode fornecer benefícios na prevenção da progressão da doença.

## 5.2 DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO E TROMBOEMBOLIAS

A infecção pelo SARS-CoV-2 é capaz de expressar repercussões sistêmicas, visto que o receptor ECA-2, estrutura responsável pela entrada do vírus na célula, está presente em vários tipos de tecidos. Portanto, mesmo sendo conhecida por causar comprometimento pulmonar, a COVID-19 também pode resultar em diversas complicações extrapulmonares, como distúrbios de coagulação e, conseqüentemente, tromboembolias. Fatores como lesão endotelial e a produção exacerbada e desregulada de citocinas são os possíveis mecanismos associados aos casos de coagulopatias em pacientes infectados (GUPTA *et al.* 2020).

Um estudo histológico *post-mortem* feito por Varga et al. (2020) demonstrou danos em células endoteliais em virtude da entrada de SARS-CoV-2 mediada por ECA-2. O estudo em questão revelou evidências microscópicas de partículas do vírus em células endoteliais dos rins e também relatou endotelite linfocítica no pulmão, coração, rim e fígado. Ademais, também foram encontradas evidências de infecção viral direta das células endoteliais e inflamação endotelial difusa. Esses achados sugerem que a infecção pelo vírus facilita a indução de endotelite em vários órgãos, o que pode levar à trombose e inflamação tecidual.

A produção exacerbada de citocinas pode levar à coagulação intravascular disseminada e à síndrome de vazamento capilar, uma vez que muitas infecções sistêmicas causam a morte de células endoteliais, o que aumenta a chance de danos

vasculares. O estímulo de coagulação é um dos mecanismos que atuam em resposta aos danos teciduais e as infecções, a fim de evitar a perda de sangue. Dessa forma, ocorre a deposição de fibrina e o recrutamento de plaquetas, com formação de coágulos responsáveis por selar as áreas de trauma. Tal mecanismo é vital para a homeostase, entretanto em inflamações sistêmicas, como nos casos de infecção pelo SARS-CoV-2, a resposta inflamatória acentuada e desregulada pode levar à formação generalizada de trombos associados à oclusão vascular, dano ao tecido a até mesmo à morte do indivíduo infectado (MANGALMURT; HUNTER 2020).

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise qualitativa dos mecanismos de entrada e adesão do SARS-CoV-2, das repercussões sistêmicas da infecção e agravos clínicos importantes, bem como salientar a diferença desse novo coronavírus humano perante os outros existentes. Tendo em vista o exposto, compreende-se que apesar de alta transmissibilidade entre humanos, o SARS-CoV-2 é menos letal comparado ao SARS-CoV e ao MERS-CoV. Compreendeu-se que a virulência está associada à alta afinidade com os receptores de enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2), bem como ocorre com o SARS-CoV, e que esse mecanismo de entrada do SARS-CoV-2, por meio da ECA-2, tem ações variadas desse patógeno nos diferentes órgãos onde esse receptor está presente, o qual pode ser mais agravante em pessoas com comorbidades, como problemas cardiorrespiratórios e resultar em um comprometimento sistêmico. Dessa forma, observou-se que, dentre os agravos clínicos, destacam-se os problemas respiratórios, que podem evoluir para síndrome da angústia respiratória do adulto grave e hipoxemia, e diversas complicações extrapulmonares, como distúrbios de coagulação e, conseqüentemente, tromboembolias.

Porém, diante do cenário atual, ainda há poucos estudos sobre a fisiopatologia do novo coronavírus, revelando a necessidade de mais estudos, a fim de que sejam descobertas medidas mais eficazes no combate a esse patógeno.

## REFERÊNCIAS

AIELLO, F.; AFFLITTO, G. G; MANCINO, R; LI, J. P.O; CESAREO, M; GIANNINI, C; NUCCI, C. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. **Nature**, v.34, p.1206-1211, 2020.

BAIG A. M. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. **ACS Chemical Neuroscience**, 2020a.

BAIG, A. M; KHALEEQ, A.; ALI, U.; SYEDA H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. **ACS Chem Neurosci**, 2020b

CARSANA, L.; SONZOGNI, A.; NASR, A.; ROSSI, R. S.; PELLEGRINELLI, A.; ZERBI, P.; RECH, R.; COLOMBO, R.; ANTINORI, S.; CORBELLINO, M.; GALLI, M.; CATENA, E.; TOSONI, A.; GIANATTI, A.; NEBULONI, M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. **The Lancet Infectious Disease**, 2020.

CHEN, B.; TIAN, K. E; HE, B.; TIAN, L.; HAN, R.; WANG, S.; XIANG, Q.; ZHANG, S. ARNAOUT, T.; CHENG. W. Overview of lethal human coronaviruses. **Revista Nature**, v. 89, 2020a.

CHEN, L.; LI, X.; CHEN, M.; FENG, Y.; XIONG, C. The ECA-2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS- CoV- 2. **Cardiovascular Research**, v.116, n. 6, p.1097-1100, 2020b.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, p. 181-193, 2019.

FENG, Z.; ZHANG, Y.; LI, Q.; WU, Z.; DONG, X.; MA, H.; YIN, D.; LYU, K.; WANG, D.; ZHOU, L.; REN, R.; LI, C.; WANG, Y.; NI, D.; ZHAO, J.; LI, B.; WANG, R.; NIU, Y.; WANG, X.; ZHANG, L.; SUN, J.; LIU, B.; DENG, Z.; MA, Z.; YANG, Y.; LIU, H.; SHAO, G.; LI, H.; LIU, Y.; ZHANG, H.; QU, S.; LOU, W.; SHAN, D.; HU, Y.; HOU, L.; ZHAO, Z.; LIU, J.; WANG, H.; PANG, Y.; HAN, Y.; MA, Q.; MA, Y.; CHEN, S.; LI, W.; YANG, R.; LI, Z.; GUO, Y.; LIU, X.; JIANGTULU, B.; YIN, Z.; XU, J.; WANG, S.; XIAO, L.; XU, T.; WANG, L.; QI, X.; SHI, G.; TU, W.; SHI, X.; SU, X.; LI, Z.; LUO, H.; MA, J.; MCGOOGAN, J. M. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China. **China CDC Weekly**, 2020.

FERRARIO, C. M; JESSUP, J.; CHAPPELL, M.C.; AVERILL, D.B.; BROSNIHAN, K.B.; TALLANT, E.A.; DIZ, D.I.; GALLAGHER, P.E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. **Circulation**, 2005.

FORNI, D.; CAGLIANI, R.; CLERICI, M.; SIRONI, M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. **Trends Microbiol**, 2017.

GHEBLAWI, M.; WANG, K.; VIVEIROS, A.; NGUYEN, Q.; ZHONG, J. C.; TURNER, A. J.; RAIZADA, M. K; GRANT, M. B; OUDIT, G. Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. **Circulation Research**, v.126, n.10, p.1456-1474, 2020.

GUPTA, A.; MADHAVAN, M. V; SEHGAL, K; NAIR, N.; MAHAJAN, S.; SEHRAWAT, T. S.; BIKDELI, B.; AHLUWALIA, N.; AUSIELLO, J. C.; WAN, E. Y.; FREEDBERG, D. E.; KIRTANE, A. J.; PARIKH, S. A; MAURER, M. S; NORDVIG, A. S; ACCILI, D; BATHON, J. M; MOHAN, S; BAUER, K. A; LEON, M. B; KRUMHOLZ, H. M; URIEL, N; MEHRA, M. R; ELKIND, M. S. V; STONE, G. W; SCHWARTZ A; HO, D. D; BILEZIKIAN, J. P; LANDRY. D. W. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Revista Nature**, v. 26, p. 1017-1032, 2020.

HAMMING, I; TIMENS, W; BULTHUIS, M.L; LELY, A.T; NAVIS, G; VAN GOOR, H. Tissue distribution of ECA-2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v. 203, n. 2, 2004.

HUANG, C; WANG, Y; LI, X; REN, L; ZHAO, J; HU, Y; ZHANG, L; FAN, G; XU, J; GU, X; CHENG, Z; YU, T; XIA, J; WEI, Y; WU, W; XIE, X; YIN, W; LI, H; XIAO, Y; GAO, H; GUO, L; XIE, J; WANG, G; JIANG, R; GAO, Z; JIN, Q; WANG, J; CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, p. 497-506, 2020.

HUR, K; PRICE, C.P.E; GRAY, E.L; GULATI, R.K; MAKSIMOSKI, M; RACETTE, S.D; SCHNEIDER, A.L; KHANWALKAR, A.R. Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, 2020.

JOTHIMANI, D; VENUGOPAL, R; ABEDIN, F. M; KALIAMOORTHY, I; RELA, M. COVID-19 and the liver. **Journal of Hepatology**, 2020.

KUBA, K; IMAI, Y; OHTO-NAKANISHI, T; PENNINGER, J.M. Trilogy of ECA-2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 128, n. 1, p. 119-128, 2010.

LEE, P.; KIM, D. J. Newly Emerging Human Coronaviruses: Animal Models and Vaccine Research for SARS, MERS, and COVID-19. **Immune Network**, v. 20, n. 4, 2020.

LEUNG, WK; TO, KF; CHAN, PK; CHAN, HL; WU, AK; LEE, N; YUEN, KY; SUNG, JJ. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. **Gastroenterology**, 2003.

MANGALMURTI, N; HUNTER, C. A. Cytokine storms: understanding COVID-19. **Revista Cell**, v. 53, n. 1, p. 19-25, 2020.

MAO, L; JIN, H; WANG, M; HU, Y; CHEN, S; HE, Q; CHANG, J; HONG, C; ZHOU, Y; WANG, D; MIAO, X; LI, Y; HU, B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol.**, 2020.

MUKHERJEE, S; BANERJEE, O; SINGH, S; MAJI, K. B. COVID 19 could trigger global diabetes burden e A hypothesis. **Science Direct**, 2020.

NI, W; YANG, X; YANG, D; BAO, J; LI, R; XIAO, Y; HOU, C; WANG, H; LIU, J; YANG, D; XU, Y; CAO, Z; GAO, Z. Role of angiotensin- converting enzyme 2 (ECA-2) in Covid-19. **Critical Care**, v.24, n.422, 2020.

SOMMER, P; LUKOVIC, E; FAGLEY, E; LONG, D.R; SOBOL, J.B; HELLER, K; MOITRA, V.K; PAULDINE, R; O'CONNOR, M.F; SHAHUL, S; NUNNALLY, M.E; TUNG, A. Initial Clinical Impressions of the Critical Care of COVID-19 Patients in Seattle, New York City, and Chicago. **Anesthesia & Analgesia**, 2020.

SU, H; YANG, M; WAN, C; YI, L. X; TANG, F; ZHU, H. Y; YI, F; YANG, H. C; FOGO A. B; NIE, X; ZHANG, C. Renal histopathological analysis og 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney International**, v.98, n.1, p.219-227, 2020.

SU, S.; WONG, G.; SHI, W.; LIU, J.; LAI, A. C. K.; ZHOU, J.; LIU, W.; Yuhai Bi, Y.; GAO, G. F. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. **Trends Microbiol**, v. 24, n. 6, p. 490-502, 2016.

VARGA, A; FLAMMER, A. J; STEIGER, P; HABERECKER, M; ANDERMATT, R; ZINKERNAGEL, A. S; MEHRA, M. R; SCHUEPBACH, R. A; RUSCHITZKA, F; MOCH, H. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020.

WOLF, Y. I.; KAZLAUSKAS, D.; IRANZO, J.; LUCÍA-SANZ, A.; KUHN, J. H.; KRUPOVIC, M.; DOLJA, V. V.; KOONIN, E. V. Origins and Evolution of the Global RNA Virome. **MBio**, v. 9, n. 6, 2018.doi 10.1128/mBio.02329-18.

YAN, R; ZHANG, Y; LI, Y; XIA, L; ZHOU, Q. Structure of dimeric full-length human ECA-2 in complex with B0AT1. **BioRxiv**, 2020.

YANG, XL; Hu, B; WANG, B; WANG, MN; ZHANG, Q; ZHANG, W; WU, LJ; GE, XY; ZHANG, YZ; DASZAK, P; WANG, LF; SHI, ZL. Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. **J Virol**. 2015.

ZHOU, P; YANG, X; WANG, X; HU, B; ZHANG, L; XHANG, W; SI, H-R; ZHU, Y; LI, B; HUANG, C-L; CHEN, H-D; CHEN, J; LUO, Y; GUO, H; JIANG, R-D; LIU, M-Q; CHEN, Y; SHEN, X-R; WANG, X; ZHENG, X-S; ZHAO, K; CHEN, Q-J; DENG, F; LIU, L-L; YAN, B; ZHAN, F-X; WANG, Y-Y; XIAO, G-F; SHI, Z-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n.7798, p. 270-273, 2020.