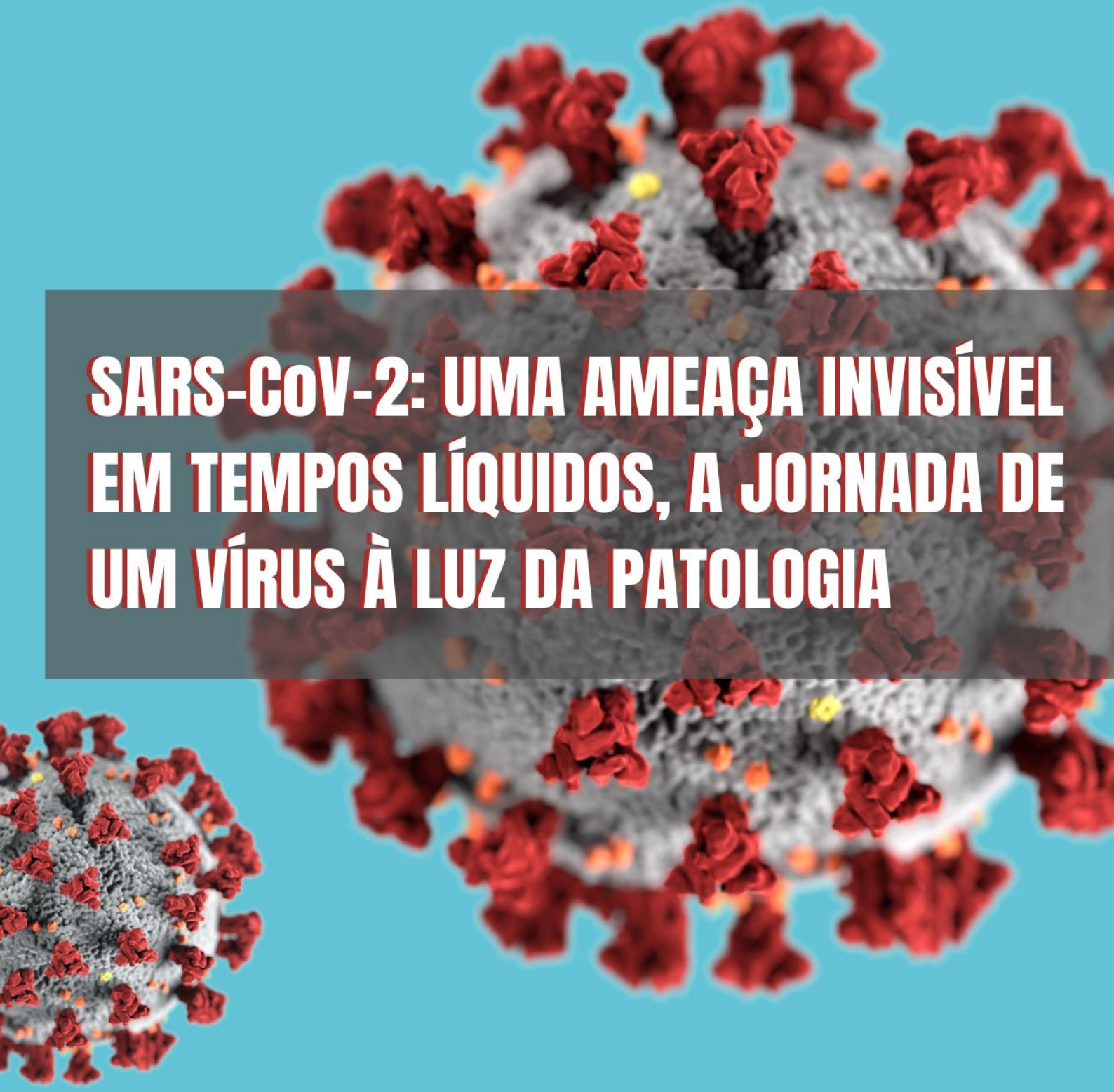
Organizadores:
Cláudio Gleidiston Lima da Silva
Maria do Socorro Vieira Gadelha



SARS-CoV-2: UMA AMEAÇA INVISÍVEL EM TEMPOS LÍQUIDOS, A JORNADA DE UM VÍRUS À LUZ DA PATOLOGIA

UFCA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI

Organizadores:
Cláudio Gleidiston Lima da Silva
Maria do Socorro Vieira Gadelha

SARS-CoV-2: UMA AMEAÇA INVISÍVEL EM TEMPOS LÍQUIDOS, A JORNADA DE UM VÍRUS À LUZ DA PATOLOGIA

UFCA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI

ORGANIZADORES
Cláudio Gleidiston Lima da Silva
Maria do Socorro Vieira Gadelha

CAPA
Cícero Eduardo Gonçalves Lemos

REVISÃO FINAL
Natália Brito Bessa

NORMALIZAÇÃO
Ana Lúcia Lucio Pinheiro

Dados internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Cariri
Sistema de Bibliotecas

C759a Silva, Cláudio Gleidiston Lima da.
Sars-CoV-2: uma ameaça invisível em tempos líquidos a jornada de um vírus à luz da patologia/ Organização: Cláudio Gleidiston Lima da Silva; Maria do Socorro Vieira Gadelha. Capa: Cícero Eduardo Gonçalves Lemos. Revisão Final: Natália Brito Bessa Normalização:Ana Lúcia Lucio Pinheiro. – Barbalha: FAMED, 2020.
E-pub. 120 p.
Inclui Bibliografia.
ISBN 978-65-88329-11-5

Universidade Federal do Cariri – Pró-reitoria de Pesquisa, Pós-graduação e Inovação, Juazeiro do Norte, 2020.

1. Coronavírus [Covid-19]. 2. Sars-CoV-2. 3. Epidemeogia. 4. Morfologia. 5. Patogênese. 6. Sistema Respiratório. 7. Sistema Cardiovascular. 8. Sistema Nervoso. 9. Sistema Urinário. 10. Sistema Reprodutivo. I. Gadelha, Maria do Socorro Vieira. II. Título.

CDD 614.518098131

Bibliotecário: João Bosco Dumont do Nascimento –CRB 3/1355

In memorian

José Wilson Vieira dos Santos

APRESENTAÇÃO

Quando do aparecimento do primeiro hominídeo, descoberto no ano de 1974, pelo paleontólogo Timothy Douglas White e pelo paleoantropólogo Donald Carl Johanson, na depressão de Afar, em Hadar, no Sul da Etiópia, o *Australophitecus afarensis*, uma fêmea, carinhosamente chamada de Lucy, em homenagem a *Lucy in the Sky with Diamond*, música dos Beatles tocada na noite da descoberta, com datação de 3,4 milhões de anos, os microrganismos já pairavam no planeta terra há milhões de anos. Desde então, apresentaram diversas relações com as formas evolutivas do futuro *Homo sapiens*: simbiontes, comensais ou parasitas.

Como parasitos, os microrganismos marcaram e marcam a história da humanidade de forma indelével, com epidemias históricas dizimando populações extensas, com surtos focais ou na forma de endemias, reduzindo a qualidade e a expectativa de vida, até o advento dos antibióticos no século XX. Não obstante ao advento dos antibióticos, uma classe de microrganismos tem se mantido agressiva, indiferente aos antimicrobianos – os vírus.

Há evidências que os vírus ancestrais do herpes labial e genital humano acompanharam os primeiros hominídeos e saltaram firmes para as novas espécies emergentes. Saltaram e evoluíram nos Australophitecus, nos *Homo erectus*, *Homo ergaster*, *Homo habilis* e assim por diante, até chegarem ao homem moderno africano. Em aspecto correlato, provavelmente, o Papilomavírus humano (HPV) deve ter seguido o mesmo caminho. Diferentemente, outras formas virais marcaram de forma agressiva a marcha da humanidade, dizimando extensas áreas populacionais. A varíola seviciou a humanidade por mais de 3.000 anos. Ícones da história foram marcados pela temível *Bixiga*, o faraó egípcio Ramsés II, a rainha Maria II da Inglaterra e o rei Luís XV da França. Do final do século XIX, até sua extinção, a varíola dizimou 300.000.000 pessoas.

No rastro da varíola, o vírus influenza, entre 1918 e 1919, determinou 20.000.000 de mortes. Sarampo, Febre Amarela, Hepatites Virais, Rubéola, Caxumba, Poliomielite, Dengue e outras tantas viroses têm colocado em risco

a vida humana. O Século XX e o Século XXI têm sido marcados pelo assombro das viroses, especialmente o HIV, H1N1 e, mais recentemente, os Coronavírus. Originária da China, em novembro de 2002, a SARS, causada pelo vírus SARS-CoV, se espalhou para 26 países, com 8.098 casos confirmados e 774 mortes. Dez anos passados, um novo cataclismo por coronavírus é observado em 2012, tendo sido registrado na Arábia Saudita a presença do MERS-CoV, em torno de 2,5 mil casos registrados em 27 países.

A saga continua com uma nova cepa de coronavírus. No quedar de 2019, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, situada na região central da China, surgem surtos de pneumonia, uma nova cepa de coronavírus, o SARS-CoV-2, que se espalha pelo mundo. Uma nova PANDEMIA aflige a humanidade trazendo desconforto ao bem-estar social, flagelo à economia mundial, o pânico pela apreensão da não compreensão da patogenia e a possibilidade de morte, inclusive em indivíduos tróficos. Já são mais de 46.618.804 de casos e mais de 1.201.833 de mortes em mais de 187 países. Diferentemente dos demais coronavírus, essa cepa determina, além do comprometimento das vias áreas, envolvimento de vários sistemas corporais, dificultando a compreensão de seus mecanismos de ação.

Nessa encruzilhada de eventos é que os autores trazem à baila os mais atuais conhecimentos sobre o SARS-CoV-2, e o que se tem sobre mecanismos de ação nos vários sistemas corporais, deixando à margem as quizumbas sobre tratamento e vacinas.

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

SUMÁRIO

PÁGINA

CAPÍTULO 1 07
DO INÍCIO DA VIDA NA TERRA AO SARS-CoV-2
Cláudio Gleidiston Lima da Silva

CAPÍTULO 2..... 12
SOBRE OS CORONAVÍRUS E A BIOLOGIA DO VÍRUS SARS-CoV-2
Maria do Socorro Vieira Gadelha

CAPÍTULO 3 30
EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19
Elisberto Nogueira de Souza
Larissa Rodrigues Mota
Ramierson Macêdo Lima

CAPÍTULO 4 42
O SISTEMA RESPIRATÓRIO NA COVID-19
Cícero Eduardo Gonçalves Lemos
Marcos Ryan Barbosa Rodrigues

CAPÍTULO 5..... 56
O SISTEMA CARDIOVASCULAR NA COVID-19
Amanda Albuquerque Cabral
Cícero Eduardo Gonçalves Lemos
Elisberto Nogueira de Souza
Larissa Rodrigues Mota
Marcos Ryan Barbosa Rodrigues

CAPÍTULO 6 71
O SISTEMA NERVOSO NA COVID-19
Larissa Rodrigues Mota
Ramierson Macedo Lima

CAPÍTULO 7..... 86
O SISTEMA URINÁRIO NA COVID-19
Elisberto Nogueira de Souza
Marcos Ryan Barbosa Rodrigues
Amanda Albuquerque Cabral

CAPÍTULO 8..... 100
O SISTEMA REPRODUTOR NA COVID-19
Amanda Albuquerque Cabral
Cícero Eduardo Gonçalves Lemos

SOBRE OS ORGANIZADORES 118

CAPÍTULO 1

DO INÍCIO DA VIDA NA TERRA AO SARS-CoV-2

Cláudio Gleidiston Lima da Silva
http://lattes.cnpq.br/6501285969243507

A inteligência humana nos levou sempre a questionar a origem das coisas, dos seres animados e inanimados, além do universo em que estamos. O questionamento que inquietou a humanidade durante sua jornada, quando e como tudo começou, somente recentemente teve uma apresentação racional baseada no conhecimento científico[1].

A origem do Universo hoje está definida como o instante em que surgiram toda a matéria e a energia que existem atualmente como produto de uma expansão do estado de singularidade, fenômeno ocorrido há cerca de 13.730.000.000, num instante definido. Desde então o universo continua se expandindo e se resfriando, permitindo a formação das galáxias, sistema solares e planetas[2].

Embora nossa galáxia tenha aproximadamente a idade do universo, somente há cerca de 4,57 bilhões de anos a nebulosa solar começou a se contrair, provavelmente devido à onda de choque causada pela explosão de uma supernova próxima dando origem ao sistema solar, formando-se o nosso planeta terra[3]. As evidências revelaram que durante o momento inicial da formação do planeta terra as moléculas orgânicas compostas por carbono agregaram-se e deram origem aos ingredientes que foram essenciais para o desenvolvimento da vida[4].

---

[1] JOÃO E. STEINER. A origem do universo. Estudos Avançados 20 (58), 2006.

[2] DAMINELI, A. *Hubble: a expansão do universo*. São Paulo: Odysseus, 2003.

[3] DALRYMPLE, G. BRENT (2001). The age of the Earth in the twentieth century: a problem (mostly) solved. 1 ed. Special Publications, Geological Society of London. 190: 205–221.

[4] *SCHOPF, J. WILLIAM; KUDRYAVTSEV, ANATOLIY B.; CZAJA, ANDREW D.; TRIPATHI, ABHISHEK B. (5 de outubro de 2007). Evidence of Archean life: Stromatolites and microfossils. Precambrian Research. 158 (3–4). Amsterdã, Países Baixos: Elsevier. pp. 141–155.*

Durante milênios, a ideia de que a vida teria se formado espontaneamente a partir de material orgânico em decomposição – **teoria da abiogênese** – foi considerada a melhor explanação para explicar a origem da vida[5]. Contudo, Louis Pasteur colocou abaixo esta teoria, em seu clássico experimento com o *pescoço de cisne*. Em consequência, nos dias atuais, temos mais facilidade para aceitar a ideia de que os seres vivos se originaram e evoluíram a partir de outros seres vivos – **teoria da biogênese**[6].

Para concebermos como a vida surgiu na terra recuemos no tempo. A Terra teve sua formação estimada em cerca de 4,5 bilhões de anos, sendo que os primeiros ensaios sobre a origem da vida teriam se iniciado em torno de 3,5 bilhões, quando uma crosta terrestre começou a se formar com o esfriamento do nosso Planeta. Aleksandr Ivanovich Oparin, em 1935, lança a teoria heterotrófica, sugerindo que as moléculas orgânicas dos seres vivos teriam evoluído a partir de organizações moleculares mais simples, acreditando na hipótese da evolução gradual dos sistemas químicos, até a formação dos primeiros seres vivos primitivos, que foram os procariontes, os ancestrais das bactérias, no pré-cambriano, entre 02 e 2,7 bilhões de anos[7].

Na sequência surgiram os vírus, bilhões de anos antes dos humanos e, teoricamente, após os procariontes, considerando que os mesmos necessitam de um hospedeiro para sua existência e replicação. Não obstante, a teoria de maior sustentáculo é de que os diferentes vírus hoje existentes evoluem simultaneamente com seus hospedeiros. E, ainda, se põe no tablado a ideia de que somos o que somos por causa dos vírus! Como são estruturas que modificam seu material genético constantemente para sua replicação, é possível que a evolução das espécies só tenha acontecido em função dos mesmos[8].

---

[5] SHELDON, ROBERT. (2005). Historical development of the distinction between bio- and abiogenesis. Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering. 5906. 10.1117/12.663480.

[6] MARTINS, LILIAN AL-CHUEYR PEREIRA. Pasteur e a geração espontânea: uma história equivocada. Filosofia e História da Biologia, v. 4, p. 65-100, 2009.

[7] BRACK, ANDRE. (2005). From the Origin of Life on Earth to Life in the Universe. 10.1007/10913406_1.

[8] BANDEA, CLAUDIU (2009). The Origin and Evolution of Viruses as Molecular Organisms. Nature Precedings. 4. 10.1038/npre.2009.3886.1.

Embora os vírus se comportem como parceiros simbióticos e exerçam papel importante para a vida e sua evolução, não se pode contestar que os mesmo têm sido responsáveis por cataclismas na história da humanidade, cada vez mais frequentes e amiudadas[9]. As epidemias e pandemias têm se mostrado frequentes, a Febre Amarela antes de 1800, a Gripe Russa (aviária) de 1889 a 1900, a Gripe espanhola (suína) de 1818 a 1819, a Gripe Asiática (origem não identificada), a Gripe de Hong Kong (origem não identificada) de 1968 a 1970, a SIDA (origem em chimpanzés) com os primeiros casos identificados em 1980 e descritos em 1981, correndo mundo até os dias de hoje, a SARS (origem em morcegos e civetes asiáticos) de 2002 a 2003, a Gripe Suína (origem em porcos) de 2009 a 2010, a MERS (origem em morcegos e camelos) em 2012, a epidemia de Ebola (origem em animais selvagens) de 2014 a 2015, e no momento o flagelo da COVID-19 (origem em morcegos e pangolins) iniciada em 2019 e em pleno curso com uma segunda onda se iniciando no Velho Mundo[10].

Nesse contexto histórico chama atenção os coronavírus, descritos inicialmente por volta dos anos 1960, deixando a infecção respiratória como apresentação usual para determinar uma doença sistêmica com múltiplas facetas patogênicas – a COVID 19. Os coronavírus são vírus RNA de fita positiva, apresentando um aspecto de coroa à microscopia eletrônica, daí o nome derivado do latim – ***coronam***, em função da presença de glicoproteínas espiculadas em seu envelope superficial. A subfamília *Orthocoronavirinae* da família *Coronaviridae* (ordem *Nidovirales*) é classificada em quatro gêneros de CoVs: Alphacoronavirus (alphaCoV), Betacononavírus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV) e Gammacoronavírus (gammaCoVirus). Além disso, o gênero betaCoV se divide em cinco subgêneros[11].

---

[9] JALASVUORI, MATTI. (2012). Viruses: Essential Agents of Life. 10.1007/978-94-007-4899-6_1.

[10] https://g1.globo.com/sp/campinas-regiao/terra-da-gente/noticia/2020/04/01/de-onde-vieram-os-virus-e-como-eles-chegaram-ate-nos.ghtml

[11] CHAN JF, TO KK, TSE H, JIN DY, YUEN KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends Microbiol. 2013 Oct;21(10):544-55.

A caracterização genômica revelou que possivelmente morcegos e roedores são as fontes genéticas dos alfaCoVs e betaCoVs. Por outro lado, as espécies aviárias parecem representar as fontes genéticas dos deltaCoVs e gammaCoVs. Os membros desta grande família de vírus exibem um amplo espectro de apresentação clínica em diferentes espécies animais, incluindo camelos, gado, gatos e morcegos: doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas.

Os dados de investigação mostram que até o momento sete CoVs humanos (HCoVs), capazes de infectar humanos, foram identificados. Alguns dos HCoVs foram identificados em meados da década de 1960, enquanto outros foram detectados apenas no novo milênio. Em geral, as estimativas sugerem que 2% da população são portadores saudáveis de um CoV e que esses vírus são responsáveis por cerca de 5% a 10% das infecções respiratórias agudas[12].

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave-2 (SARS-CoV-2), inicialmente denominado temporariamente de "2019-nCoV", não raro denominado de "coronavírus de Wuhan" ou "vírus da COVID-19", é um vírus RNA de cadeia simples positiva (genoma linear), contagioso entre seres humanos, sendo responsável pela causa da doença COVID-19 e associado a uma PANDEMIA em curso[13,14,15].

Os estudos têm demonstrado, e a Organização Mundial de Saúde reforçado, que os morcegos são o reservatório natural mais provável do SARS-CoV-2, embora algumas diferenças entre os vírus encontrados em morcegos e os encontrados em seres humanos sugiram que os humanos foram

---

[12] CHEN Y, LIU Q, GUO D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020 Apr;92(4):418-423.

[13] GOBALENYA AE, BAKER SC, BARIC RS, et al. (março de 2020). «The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2». *Nature Microbiology*: 1–9.

[14] HUANG P (22 de janeiro de 2020). «How Does Wuhan Coronavirus Compare with MERS, SARS and the Common Cold?». *NPR*. Consultado em 3 de fevereiro de 2020. Cópia arquivada em 22 de outubro de 2020.

[15] CHAN JF, YUAN S, KOK KH, TO KK, CHU H, YANG J, et al. (fevereiro de 2020). «A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster». *The Lancet*. **395** (10223): 514–523.

infectados através de um hospedeiro intermédio. As primeiras infeções conhecidas foram descobertas na cidade de Wuhan (província de Hubei, China), em dezembro de 2019, daí em diante a COVID-19 se globalizou, iniciando, no atual momento, em alguns países da Europa, uma segunda onda[16,17,18].

[16] *«Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)»*. *World Health Organization (WHO). 24 de fevereiro de 2020. Consultado em 15 de outubro de 2020.*

[17] CYRANOSKI D (26 de fevereiro de 2020). «Mystery deepens over animal source of coronavirus». *Nature*. 579 (7797): 18–19.

[18] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, HU B, ZHANG L, ZHANG W, et al. (fevereiro de 2020). «A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin». *Nature*. 579 (7798): 270–273.

CAPÍTULO 2

SOBRE OS CORONAVÍRUS E A BIOLOGIA DO VÍRUS SARS-CoV-2

Maria do Socorro Vieira Gadelha
http://lattes.cnpq.br/5567411295310814

RESUMO

Introdução: Os coronavírus comuns do resfriado (HCoV-OC43 e HCoV-229E) e aqueles envolvidos em outras doenças respiratórias em humanos (HCoV-HKU1 e HCoV-NL63) são onipresentes e causam infecções sazonais, ano após ano. O SARS-CoV-2, agente etiológico responsável pela pandemia de COVID-19, está catalogado como sendo um Betacoronavírus enquadrado ao subgênero Sarbecovírus. Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo abordar os principais aspectos da biologia dos coronavírus, com ênfase no SARS-CoV2, ressaltando suas características mutagências e moleculares. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica online disponível no banco de dados do Ministério da Saúde do Brasil, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na base de dados do *Public Medline* (PUBMED). Foram utilizados os descritores "coronavirus", "Sars-CoV-2" e "biology". **Resultados e discussão:** Estudos reportam a existência de sete principais tipos de coronavírus humano, designados como HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E, HCoV-NL63, MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome*), o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados com diâmetro de 60 a 130 nm que contêm um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo, com tamanho variando de 26 a 32 kilobases (Kb) de comprimento. A alta frequência da combinação homóloga de RNA é um dos principais fatores que contribuem para um genoma plástico subjacente à força evolutiva em CoVs. A análise da sequência genética revelou que o SARS-COV-2 pertence

ao gênero β-coronavírus (linhagem B; subgênero Sarbecovírus), com uma 79,0% de identidade nucleotídica para SARS-COV e 51,8% identidade para MERS-CoV. **Considerações finais:** As pesquisas relacionadas com o SARS-Cov-2 continuam sob investigação, e pesquisadores de vários países do mundo estão engajados para esclarecer todas as informações referentes à complexa biologia do coronavírus, no intuito de compreender melhor a origem exata e o sequenciamento genético do novo coronavírus, com os possíveis hospedeiros e reservatórios, além dos humanos.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus. Morfologia. SARS-Cov-2.

1 INTRODUÇÃO

Até o ano 2000, o interesse da pesquisa pelo coronavírus era grande, mas limitado aos felinos, suínos, bovinos e aves domésticas. Em humanos, a principal coronavirose é a síndrome respiratória aguda severa (SARS), uma doença intratável e fatal que foi causada por uma nova cepa de coronavírus. Em 2008, um coronavirus, altamente divergente, foi descoberto em belugas e agrupado como Deltacoronavirus. Até o aparecimento do SARS-Cov-2, que pertence aos beta-coronavírus, havia apenas seis coronavírus conhecidos, capazes de infectar humanos e causar doenças respiratórias, incluindo o SARS-CoV, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (identificado em 2002/2003), e o MERS-CoV, causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (GLOBAL VETERINARY COMMUNITY, 2020).

O SARS-CoV-2 foi resultado de mutações ou recombinações virais que ofereceram ao vírus capacidade de sobressair-se do ciclo animal-animal e, através dos hospedeiros intermediários, passaram a infectar humanos. A hipótese mais aceita é que os hospedeiros originais foram os morcegos, assim como foi na SARS-CoV e MERS-CoV, não tendo ainda elucidado os seus hospedeiros intermediários, porém alguns estudos apontam serem os pangolins da Malásia (Manis javanica)(LAM et al., 2020;.WONG et al., 2020). Esses autores relataram que o sequenciamento metagenômico de

coronavírus associado a pangolins apresentou muitas semelhanças com o genoma do SARS-CoV-2, principalmente para o domínio de ligação ao receptor (RDB).

As características epidemiológicas, biológicas e virológicas dos coronavírus, particularmente sua capacidade demonstrada de cruzar facilmente as barreiras das espécies, sugerem que a contaminação de animais de estimação por proprietários doentes não é apenas provável, mas esperado, dadas as inúmeras oportunidades de transbordamento durante um surto massivo. Esta preocupação é destacada por um recente estudo experimental que, embora realizado em condições não naturais, em particular, que animais recém-nascidos foram infectados com um carga viral elevada, mostrou que o SARS-CoV-2 tem a capacidade de infectar várias diferentes espécies de animais de estimação (J. SHI, Z. WEN, G. ZHONG, 2020). Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo abordar os principais aspectos da biologia dos coronavírus, com ênfase no SARS-CoV2, ressaltando suas características mutagências e moleculares.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica através da literatura online disponível no banco de dados do Ministério da Saúde do Brasil, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na base de dados do *Public Medline* (PUBMED).

Foram utilizados os descritores "coronavirus", "Sars-CoV-2" e "biology". No cruzamento das palavras, foi utilizada a função lógica "AND" (conjunção de duas palavras). Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) abordavam o tema central da pesquisa. Para a complemtação das informações realizou-se, também, uma busca na literatura cinzenta, utilizando livros editados e sites oficiais.

A pesquisa foi realizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Após concluída a seleção das referências bibliográficas, o conteúdo foi lido na íntegra e posteriormente selecionados aqueles que apresentavam a temática principal da pesquisa.

Os dados foram compilados no programa computacional *Microsoft Office Excel* e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma dissertativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os coronavírus foram descritos, pela primeira vez, em 1966 por Tyrell e Bynoe, que cultivavam os vírus de pacientes com resfriados comuns (Tyrrell e MLB, 1966). Podem ser encontrados em vários hospedeiros, mas são os morcegos os principais reservatórios desses vírus. Outros animais como aves, mamíferos, incluindo camelos, civetas de palma (gatos selvagens asiáticos), ratos, cães, gatos, cobras também podem ser reservatórios dos COVs.

3.1 Taxonomia

Os coronavírus foram classificados como provavelmente relacionados ao Ramo 2 e pertencem à ordem Nidovirales (Riboviria: Orthornavirae: Pisuviricota: Pisoniviricetes) e à família Coronaviridae (Tabela 1). Em 2018, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus dividiu os Coronaviridae nas subfamílias Orthocoronavirinae e Letovirinae (CHEN et al., 2020). A subfamília Coronavirinae é subdivida em quatro gêneros de acordo com suas estruturas moleculares e filogenéticas, são eles: Alphacoronavírus (14 subgêneros), Betacoronavírus (5 subgêneros), Gammacoronavírus (3 subgêneros) e Deltacoronavírus (WONG et al., 2019; ICTV, 2020; LU et al., 2020).

Tabela 1 – Lista de importantes coronaviruses patogênicos

Vírus	Gênero	Hospedeiro
Human CoV-229E	Alpha	Humano
Human CoV-NL63		Humano
PRCV/ISU-1		Suíno
TGEV/PUR46-MAD		Suíno
PEDV/ZJU-G1-2013		Suíno
SeACoV-CH/GD-01		Suíno
Canine CoV/TU336/F/2008		Cão
Camel alphacoronavirus		Camelo
Feline infectious peritonitis virus		Gato
Human CoV-HKU1	Beta	Humano
Human CoV-OC43		Humano
SARS-CoV		Humano
MERS-CoV		Humano
Bovine CoV/ENT		Vaca
Equine CoV/Obihiro12-1		Cavalo
MHV-A59		Rato
Beluga Whale CoV/SW1	Gamma	Baleia
IBV		Galinha
Bulbul coronavirus HKU11	Delta	-
Sparrow coronavirus HKU17		Pardal

Fonte: CHEN Y, LIU Q, GUO D. (2020) Adaptado.

Certos grupos em uma ramificação específica podem compartilhar recursos com vírus classificados em outra ramificação. No Ramo 1 estão os levivírus e parentes eucarióticos (por exemplo, mitovírus, narnavírus, nossos miavírus); O ramo 2 representa várias famílias de vírus + RNA (de eucariotos) (por exemplo, ordena Picornavirales e Nidovirales, e as famílias Caliciviridae,

Potyviridae, Astroviridae e Solemoviridae) e vários vírus dsRNA (por exemplo, partitivírus e picobirnavírus); No Ramo 3 existem certos vírus + RNA, como os supergrupos de alfavírus e flavivírus, os nodavírus, os tumus tombus e muitos pequenos e novos grupos; No ramo 4, estão os vírus dsRNA, como os cistovírus, reovírus e totivírus; O ramo 5 consiste em vírus -RNA (Wolf et al., 2018).

A alta frequência da combinação homóloga de RNA é um dos principais fatores que contribuem para um genoma plástico subjacente à força evolutiva em CoVs. Isso resultou em diferentes tipos de genótipos ou mesmo em diferentes CoVs adaptados a indivíduos (Lau et al., 2011; Terada et al., 2014). É evidente que existem vários genes de SARSr-coexistentes em árvores morfológicas, e que alguns genes de uma SARSr-CoV específica de morcegos podem possuir um número mais alto de genes mortais / humanos.

3.2 Aspectos Moleculares

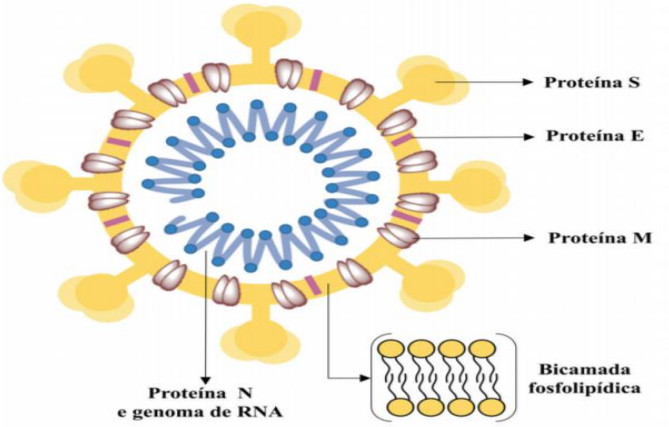
Os coronavírus (CoVs) são vírus envelopados com diâmetro de 60 a 130 nm que contêm um genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo, com tamanho variando de 26 a 32 kilobases (Kb) de comprimento(Schoeman e Fielding, 2019; Cascella et al., 2020). Esse vírus pode apresentar capsídeos pleomórficos e ter projeções radiais superficiais como uma coroa, daí o nome coronavírus (Cascella et al., 2020).

As organizações do genoma e da expressão gênica são semelhantes para todos os coronavírus. ORF1a / b, localizado na extremidade 5 ', codifica 16 proteínas não estruturais (NSPs) (denominadas NSP1 – NSP16); outras ORFs na extremidade 3 'codificam proteínas estruturais , incluindo as proteínas S, envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) proteins (CHEN et al., 2020). A proteína S da SARS-CoV é uma glicoproteína transmembranar tipo I (TM) responsável pela ligação viral, fusão e entrada nas células, bem como pela indução de anticorpos (HOLMES, 2003; SONG et al., 2019). A proteína S, constituída por espículas de glicoproteínas, contém um peptídeo sinal (SP: aminoácidos 1-12) e três domínios chamados domínio extracelular (aminoácidos 13-1193), domínio TM (aminoácidos 1194-1215) e região

intracelular (aminoácidos 1216- 1255)(Song et al., 2019; Raj et al., 2013). Em seguida, vem a proteína E do envelope, com um papel importante na estrutura do virião, juntamente com a proteína M da membrana (MASTERS, 2006; MO et al., 2013). No último gene na extremidade 3 está o gene N nucleocapsídeo, uma proteína fosforilada com domínios de carga positiva devido a resíduos de lisina e arginina que permitem que ele se ancore no RNA genômico, formando um capsídeo helicoidal (MASTERS, 2006). A proteína M é uma glicoproteína de membrana envolvida na formação de brotamentos e envelopes.

As proteínas nsp individuais têm papéis diferentes na replicação viral. Por exemplo, nsp3 tem atividade de protease semelhante à capina (PLpro), que inicia o processamento inicial de pp1a (Forni et al., 2016; Hagemeijer et al., 2012; Neuman et al., 2014). O Nsp3 também trabalha com o nsp4 e o nsp6 para ancorar o RTC viral nas membranas intracelulares e formar uma rede membranosa reticulovesicular onde o RNA viral pode se replicar. Enquanto isso, o nsp5 também possui uma atividade de protease, a protease do tipo 3C (3CLpro), que também medeia a clivagem de pp1a e pp1ab na nsp 1-16. Nsp7 a nsp11 mede a atividade de produção de primers e regula a nsp12, que é a principal polimerase de RNA dependente de RNA viral (RdRp) (Forni et al., 2016; Hagemeijer et al., 2012; Neuman et al., 2014).

Figura 1- Estrutura viral simplificada do SARS-CoV-2

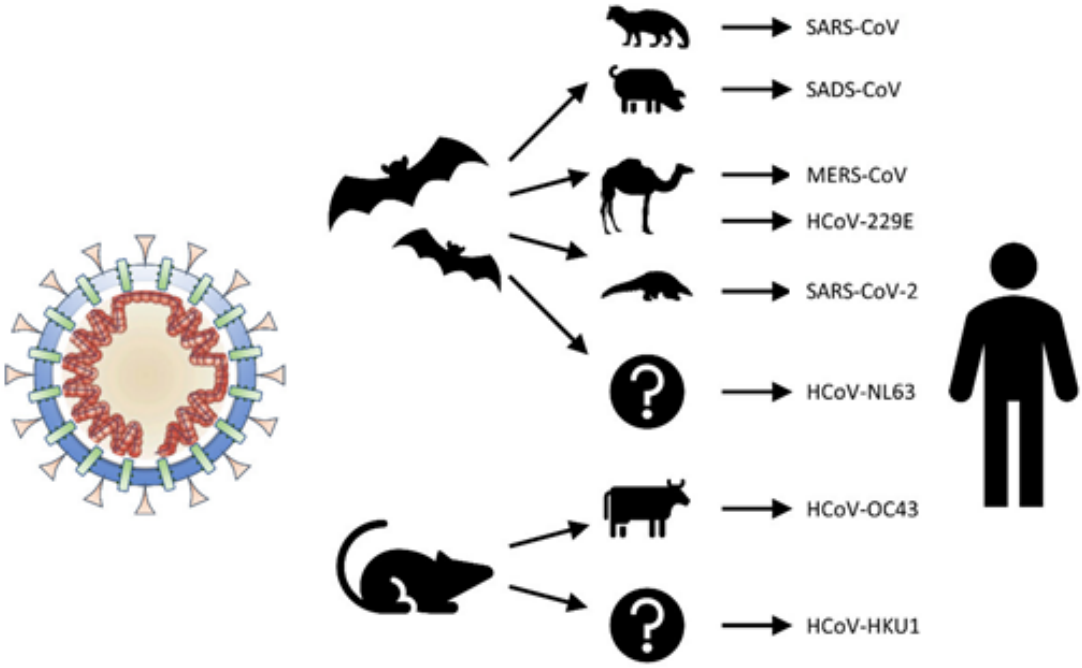


Fonte: LIMA et al. (2020)

3.3 Tipos de Coronavírus

Estudos reportam a existência de sete principais tipos de Coronavírus Humano, sendo quatro destes responsáveis por 5 a 10% das afecções respiratórias agudas leves. São eles: HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63. Outros três tipos são reconhecidos pela capacidade de provocar síndromes respiratórias graves: o MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome) (CHEN, LIU, GUO, 2020). Os coronavírus comuns do resfriado (HCoV-OC43 e HCoV-229E) e aqueles envolvidos em outras doenças respiratórias em humanos (HCoV-HKU1 e HCoV-NL63) são onipresentes e causam infecções sazonais, ano após ano.

Figura 2 - Tipos de coronavírus



Fonte: http://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/27-como-surgiu-o-coronavirus
Crédito: Firas A Rabi, Mazhar S Al Zoubi et al/MDPI.com

3.3.1 MERS-CoVs

Inicialmente descrito como HCoV-EMC (Erasmus Medical Center), o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foi isolado pela primeira vez em 2012, em uma amostra de pulmão de um paciente de 60 anos, com insuficiência renal e pneumonia na Arábia Saudita (ZAKI et al., 2012). Em 15 de setembro de 2012, um tipo semelhante de vírus chamado coronavírus humano foi isolado de um paciente com infecção respiratória grave (Al Hazmi, 2016).

O MERS-CoV é classificado como Betacoronavírus (Linhagem C), tendo similaridade aos coronavírus HKU4 e HKU5 do morcego (Tylonycteris e Pipistrellus, respectivamente) (LAU et al., 2013). Os morcegos Vespertillionidae, Molosidae, Nyteridae, Neoromicia e Emballonuridae, já foram relatados com CoVs relacionados à MERS (COTTEN et al., 2013a, 2013b; MEMISH et al., 2013; CORMAN et al., 2014). Eventualmente, os camelos dromedários (Camelus dromedarius) foram identificados como hospedeiros intermediários, com anticorpos anti-MERS-CoV detectados em amostras desde 1992 (ALAGAILI et al., 2014; MEYER et al., 2014; REUSKEN et al., 2014). Apresenta um genoma de 30.119 nucleotídeos compreendendo 7 quadros de leitura aberta previstos (ORFs) (1a, 1b, 3, 4a, 4b, 5, 8b) e 4 genes estruturais que codificam o pico (S), nucleocapsídeo (N), as proteínas da membrana (M) e do envelope (E) (Forni et al., 2016; Mackay e Arden, 2015; Zhangetal., 2016a). No MERS-CoV, os principais locais de variação estão localizados nos genes S, ORF4b e ORF3. (Wolf et al., 2018).

Ao contrário do SARS-CoV, o receptor celular usado pelo MERS-CoV é CD26 ou DPP4 (dipeptidil peptidase 4), expresso em rim, intestino, fígado e próstata (RAJ et al., 2013). O receptor DPP4 da proteína MERS-CoV S é amplamente expresso em células humanas, incluindo o trato respiratório inferior não associado a brônquios, epitélio, células renais-epiteliais, pequenas células intestinais, linfócitos e macrófagos (Al-Qahtani et al., 2017; Boonacker e Van Noorden, 2003). Há expressão limitada de DPP4 no epitélio do trato respiratório superior em humanos quando comparado aos camelos dromedários, o que pode contribuir para a replicação limitada de MERS-CoV

no trato respiratório superior humano e para a restrição da transmissão humano-humano (Widagdo et al., 2016).

3.3.2 HCoV-229E

O vírus HCoV-229E (Alphacoronavirus), isolado em 1966-7, possui os morcegos (Hipposideros sp.) como hospedeiros ancestrais e as alpacas (Vicugna pacos) são relatadas como hospedeiros intermediários (CORMAN et al., 2015).

Dificilmente se distingue das infecções por influenza A ou rinovírus, apresentando sintomas respiratórios superiores (resfriados) leves e pode apresentar diarréia associada, sendo detectado no inverno (SU et al., 2016; YE et al., 2020).

3.3.3 HCoV-NL63

Em 2004, o HCoV-NL63 foi isolado de uma criança de sete meses com sintomas de resfriado, conjuntivite e bronquiolite (FIELDING, 2011; SU et al., 2016). Apesar de desconhecido, o hospedeiro intermediário estava associado a morcegos (Perimyotis subflavus) (ABDUL-RASOOL; FIELDING, 2010; HUYNH et al., 2012).

As análises filogenéticas mostraram semelhança com o vírus HCoV229E, no entanto, ainda existe uma divergência em sua sequência de recombinação, como o uso de diferentes receptores de entrada de células, uma vez que o HCoV-NL63 utiliza uma enzima conversora 2 da angiotensina-1 (ACE2), enquanto o HCoV-229E usa uma N-aminopeptidase (HUYNH et al., 2012; MILEWSKA et al., 2017; TAO et al., 2017).

3.3.4 HCoV-OC43

Dentro do gênero Betacoronavirus, o HCoVOC43 (linhagem A) é responsável, juntamente com o HCoV229E, por 10 a 30% dos resfriados de inverno no mundo, e também pode causar gastroenterite e enterocolite necrosante (VIJGEN et al., 2005b, 2005a; GAUNT et al. 2010). Embora apenas alguns genomas completos estejam disponíveis nos bancos de dados

mundiais (LAU et al., 2011), um suposto ancestral do HCoV-OC43 vem sugerindo como hospedeiro em roedores e gado (CUI; LI; SHI, 2019).

O HCoV-OC43 e o coronavírus bovino (BCoV) demonstram alta similaridade genética e antigênica, sugerindo que o BCoV passou por um processo de "salto entre hospedeiros", permitindo a infecção em humanos, e não pode ser o contrário, devido à exclusão de 290 nucleotídeos no gene HCoV-OC43 em relação ao BCoV (VIJGEN et al., 2005a). Além disso, o HCoV-OC43 é dividido em oito genótipos (A-H) (ZHU et al., 2018) e a ligação da proteína spike à célula hospedeira realizada pelo receptor de ácido siálico 9-O-acetilado.

3.3.5 Sars-CoV-1

O coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS-CoV-1 foi detectado pela primeira vez em Guangdong, China (2002) (PEIRIS et al., 2003; Zhong et al., 2003). É um betacoronavírus da linhagem B relacionado à pneumonia atípica (padrão de vidro fosco), necessitando de ventilação mecânica em 20 a 30% dos casos (DE WIT et al. , 2016), podendo afetar os sistemas nervoso, renal e hepático (ZHAO, 2007; PERLMAN; NETLAND, 2009).

Com uma taxa de mortalidade de 9%, foram notificados casos de SARSCoV em 27 países, totalizando mais de 8.000 casos e 775 mortes, sendo os idosos mais suscetíveis (SU et al., 2016). Sua agressividade está relacionada à transmissão de aerossóis humano-humano e ao receptor SARS-CoV-1 na célula hospedeira, a enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), devido à presença nos pulmões e à perda função desses órgãos (KUBA et al., 2005; ZHAO, 2007).

Possivelmente originado no mercado de animais selvagens pela comercialização de animais selvagens vivos (PERLMAN; NETLAND, 2009; GE et al., 2013; SU et al., 2016), o vírus SARS-CoV-like (SARSr-Rh-Bat CoV) foi detectado em morcegos-ferradura (família Rhinolophidae) (FORNI et al., 2017). Pesquisas sorológicas e virológicas em furões-texugos chineses (Melogale moschata), cães-guaxinim (Nyctereutes procyonoides) e civetas

de palmeiras mascaradas (Paguma larvata) indicam esta última espécie como uma importante incubadora viral e hospedeira intermediária (GUAN et al., 2003; TU et al., 2004; ZHAO, 2007). Muitos outros SARS-CoV-like foram isolados de morcegos na China (LAU et al., 2005, 2010; GE et al., 2013; YANG et al., 2016), Europa (DREXLER et al., 2010), África (TONG et al., 2009) e América do Norte (DOMINGUEZ et al., 2007).

3.3.6 Sars-CoV-2

O SARS-CoV-2, agente etiológico responsável pela pandemia de COVID-19, está catalogado como sendo um Betacoronavírus enquadrado ao subgênero Sarbecovírus. A análise da sequência genética revelou que o SARS-COV-2 pertence ao gênero β-coronavírus (linhagem B; subgênero Sarbecovírus), com uma 79,0% de identidade nucleotídica para SARS-COV e 51,8% identidade para MERS-CoV. Sua ancestralidade foi atribuída ao Bat-CoV RaTG13 (de Rhinolophus affinis) com o qual o SARSCoV-2 compartilha 96,2% da identidade do genoma (ZHOU et al., 2020; LIU et al., 2020). Furões, gatos, cães e outros animais domésticos estão sendo testados quanto à suscetibilidade à SARS-CoV-2 (SHI et al., 2020).

As primeiras pesquisas apontaram uma sequência genética semelhante entre o SARS-Cov-2 e o genoma de um coronavírus detectado em pangolins da Malásia (Manis javanica)(LAM et al., 2020; WONG et al., 2020), que hospeda um coronavírus com 85-92% de identidade com SARS-CoV-2 (LAM et al., 2020). Entretanto, o hospedeiro intermediário ainda segue desconhecido, e o morcego continua sendo o principal suspeito de ser o hospedeiro original (ZHOU et al., 2020), importante no ciclo da infecção inicial animal-humano.

É um vírus envelopado e possui genoma de RNA de cadeia simples, com tamanho variando entre 26 a 32 quilobases. Sua estrutura genômica segue a ordem característica de outras CoVs conhecidas: os 5 ' dois terços do genoma compreendem ORF1ab que codifica ORF1ab que codifica proteínas de replicase, embora um terceiro consista em proteínas estruturais de membrana incluindo N, E proteínas. O produto de tradução do ORF1ab é clivado por proteases codificadas pelo próprio SARS-CoV em 16 nsps, que incluem

enzimas principais como protease (s) do tipo papaína (PLpro), protease do tipo quimotripsina (3CLpro), polimerase de RNA dependente de RNA (RdRp) e helicase (Hel).

A principal via de transmissão desse vírus é pelo contato de gotículas respiratórias secretadas com as mucosas do corpo ou pelo toque nas mucosas após a contaminação da pele pelas gotículas. Este vírus utiliza a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) como receptor para invadir as células humanas e um complexo proteico chamado proteína "Spike" (Proteína S), que faz o processo de se conectar à ECA2 da célula hospedeira. O SARS-CoV-2 se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) humana após a ativação da proteína pela protease transmembranar, serina 2 (TMPRSS2)(HOFFMANN et al., 2020). A ECA2 é principalmente expressa no pulmão (células alveolares tipo II), (ZHAO et al.,2020) que parece ser o local de acesso dominante. A ECA2 é altamente liberada no coração em casos de ativação excessiva do sistema reninaangiotensina, como em hipertensão (HT), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e aterosclerose (TIKELLIS e THOMAS, 2012). O papel fisiológico primário da ACE2 é facilitar a maturação de angiotensina, um hormônio peptídico que controla a vasoconstrição e a pressão sanguínea. A ACE2 é uma proteína de membrana tipo I expressa no pulmão, coração, rim e intestino (Zisman et al., 2003; Yan et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos têm reportado que o SARS-CoV-2 foi resultado de mutações ou recombinações virais que propiciaram ao vírus a capacidade de sobressair-se do ciclo animal-animal e, através dos hospedeiros intermediários, passaram a infectar humanos. Os trabalhos relacionados com o SARS-Cov-2, causador da COVID-19, continuam sob investigação acelerada, e pesquisadores de vários países do mundo estão engajados para esclarecer todas as informações referentes à complexa biologia do coronavírus, no intuito de compreender melhor a origem exata e o sequenciamento genético do novo coronavírus, com os possíveis hospedeiros e reservatórios, além dos humanos.

REFERÊNCIAS

ABDUL-RASOOL, S.; FIELDING, B. C. Understanding Human Coronavirus HCoV-NL63. **The Open Virology Journal**, v. 4, n. 1, p. 76–84, May. 2010. doi: 10.2174/1874357901004010076.

AL HAZMI, A. Challenges presented by MERS corona virus, and SARS corona virus to global health. **Saudi J. Biol. Sci.** 23, p. 507–511 (2016).

ALAGAILI, A. N. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. **mBio**, v. 5, n. 2, p. e00884-14, feb. 2014. doi:10.1128/mBio.00884-14

AL-QAHTANI, A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein suppresses macrophage responses via DPP4-mediated induction of IRAK-M and PPARγ. **Oncotarget** 2017;8(6):9053–66.

BOONACKER, E.; VAN NOORDEN, C. J. F. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. **Eur J Cell Biol** 2003;82(2):53–73.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A. et al. **Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19)** [Atualizado em 20 de mar de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

CHEN, Y.; LIU, Q.; GUO, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. **J Med Virol** [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 23]; 92(4):418-423. DOI: https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25681.

CORMAN, V. M. et al. Characterization of a novel betacoronavirus related to Middle East respiratory syndrome coronavirus in European hedgehogs. **J. Virol.** 2014a;88(1):717–24.

CORMAN, V. M. et al. Evidence for an Ancestral Association of Human Coronavirus 229E with Bats. **Journal of Virology**, v. 89, n. 23, p. 11858–11870, Dec. 2015. doi: 10.1128/JVI.01755-15.

COTTEN, M. et al. Full-genome deep sequencing and phylogenetic analysis of novel human betacoronavirus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 5, p. 736–742, May. 2013b. doi: 10.3201/eid1905.130057.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v.17, p. 181-192, Mar. 2019. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.

DE WIT, E. et al. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. **Nat Rev Microbiol**. 2016;14(8):523–34.

DOMINGUEZ, S. R. et al. Detection of group 1 coronaviruses in bats in North America. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 9, p. 1295–1300, Sep. 2007. doi:10.3201/eid1309.070491.

DREXLER, J. F. et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of

coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. **J. Virol.** 84, 2010, p.11336–11349.

FIELDING, B. C. Human coronavirus NL63: A clinically important virus? **Future Microbiology**, v. 6, n. 2, p. 153–159, Feb. 2011. doi: 10.2217/fmb.10.166.

FORNI, D. et al. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. **Trends in Microbiology,** v.25, p. 35–48, Jan. 2017. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001.

FORNI, D. et al. Extensive positive selection drives the evolution of nonstructural proteins in lineage C betacoronaviruses. **J. Virol**., 2016;90(7):3627–39.

GAUNT, E. R. et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 8, p. 2940–2947, Aug. 2010. doi: 10.1128/JCM.00636-10.

GE, X.Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. **Nature** 503, 2013, p. 535–538.

GUAN, Y. et al. Isolation and characterization of viroses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. **Science** 302, 2003, p. 276–278.

HAGEMEIJER, M. C.; ROTTIER, P. J.; DE HAAN, C. A. Biogenesis and dynamics of the coronavirus replicative structures. **Viruses**, 2012; 4:3245–69.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ECA2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**. 2020;181(2):271-80.

HOLMES, K. V. SARS-associated coronavirus. **N. Engl. J. Med.** 348, 2003, p.1948–1951.

HUYNH, J. et al. Evidence Supporting a Zoonotic Origin of Human Coronavirus Strain NL63. **Journal of Virology,** v. 86, n. 23, p. 12816–12825, Dec. 2012. doi: 10.1128/JVI.00906-12

ICTV. **Coronaviridae**. Disponível em: https://talk.ictvonline.org. Acesso em: 4 jun. 2020.

KUBA, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavírus-induced lung injury. **Nat Med.,** 2005;11(8):875-9.

LAM, T. T. Y. et al. Identifying SARSCov-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, 2020, Mar; 1-5. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.

LAU, S. K. P. Molecular epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination. **J. Virol.,** 85, 2011, p. 11325–11337.

LAU, S. K. P. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. **J. Gen. Virol.,** 2013;94:2679–90.

LIMA, M. L. S. O. et al . A QUÍMICA DOS SANEANTES EM TEMPOS DE COVID-19: VOCÊ SABE COMO ISSO FUNCIONA?. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 43, n. 5, p. 668-678, maio 2020.

LIMA, L. N. G. C. et al. As descobertas genômicas do SARS-CoV-2 e suas implicações na pandemia de COVID-19. **J Health Biol Sci.** 2020 J; 8(1):1-9.

LIU, W.; LI, H. **COVID-19**: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020;1(1):1-7.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**. 2020 Jan 30. pii: S0140-6736(20)30251-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

MACKAY, I. M.; ARDEN, K. E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. **Virol J**, 2015;12:222

MASTERS, P. S. The molecular biology of coronaviruses. **Advances in virus research**, v. 66, p. 193–292, 2006. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.

MEMISH, Z. A. et al. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. **N Engl J Med**, 2013a;368(26): 2487–94.

MEYER, B. et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. **Emerg Infect Dis,** 2014b;20(4):552–9.

MILEWSKA, A. et al. Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. **Journal of Virology,** v. 92, n. 3, p. e01933-17, Nov. 2017. doi: 10.1128/JVI.01933-17.

MO, M. L. et al. Genetic diversity of spike, 3a, 3b and E genes of infectious bronchitis viruses and emergence of new recombinants in Korea. **Viruses**, v. 5, n. 2, p. 550–567, Feb. 2013. doi: 10.3390/v5020550.

NEUMAN, B. W.; CHAMBERLAIN, P.; BOWDEN, F.; JOSEPH, J. Atlas of coronavirus replicase structure. **Virus Res**, 2014;194:49–66.

PEIRIS, J. S. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. **Lancet,** 2003;361:1319–25.

PERLMAN, S.; NETLAND, J. Coronaviruses postSARS: Update on replication and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 6, p. 439-450, Jun. 2009. doi: 10.1038/nrmicro2147.

REUSKEN, C. B. et al. Geographic distribution of MERS coronavirus among dromedary camels, Africa**. Emerg Infect Dis,** 2014;20(8):1370–4.

RAJ, V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. **Nature**. 2013;495(7440):251–4.

SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. **Virology Journal**. 2019; 16: 69. DOI: 10.1186/s12985-0191182-0.

SHI, J. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. **Science**, v. 368, n. 6494, p. 1016-1020, May. 2020. doi: 10.1126/science.abb7015

SONG, Z. Q. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses** 11, 59, 2019.

SU, S. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. **Trends Microbiol**. 24, p. 490–502, 2016.

TAO, Y. et al. Surveillance of Bat Coronaviruses in Kenya Identifies Relatives of Human Coronaviruses NL63 and 229E and Their Recombination History. **Journal of Virology**, v. 91, n. 5, p. e01953-16, Mar.2017. doi: 10.1128/JVI.01953-16

TERADA, Y. et al. Emergence of pathogenic coronaviruses in cats by homologous recombination between feline and canine coronaviruses. **PLoS One** 9, e106534, 2014.

TIKELLIS, C.; THOMAS, M. C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ECA2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. **Int J Pept.** 2012;2012:256294.

TONG, S. et al. Detection of novel SARS-like and other coronaviruses in bats from Kenya. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 482–485, Mar. 2009. doi: 10.3201/eid1503.081013.

TU, C. et al. Antibodies to SARS coronavirus in civets. **Emerging Infectious Diseases**, v. 10, n. 12, p. 2244–2248, Dec. 2004. doi: 10.3201/eid1012.040520.

TYRRELL, D. A. J.; M. L. B. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. **Lancet**. 1966;76–7.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Trop Med Int Heal.** 2020;25(3):278–80.

VIJGEN, L. et al. Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43: Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event. **Journal of Virology**, v. 79, n. 3, p. 1595–1604, Feb. 2005a. doi:10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005.

WOLF, Y. I. et al. Origins and evolution of the global RNA virome. **mBio** 9, e0232918, 2018.

WONG, M. C. et al. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. **BioRxiv.** 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207. Preprint.

WONG, A. C. P. et al. Global epidemiology of bat coronaviruses. **Viruses**, v. 11, n. 2, p. 174, Feb. 2019. doi: 10.3390/v11020174.

XIA, S. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. **Cell Res.** 2020;2(1):1-13.

XIA, S. et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. **Cell Mol Immunol.** 2020;1(1):3–5.

YAN, R. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science.** 2020;367(6485):1444–8.

YAN R, ZHANG Y, LI Y, XIA L, ZHOU Q. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B0AT1. **bioRxiv.** 2020;1(1):1-20.

ZAKI, A. M. et al. Isolation of novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **N Engl J Med,** 2012;367:1814–20.

ZHAO, Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ECA2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. **bioRxiv**. 2020 Jan 26.

ZHAO, G. P. SARS molecular epidemiology: A Chinese fairy tale of controlling an emerging zoonotic disease in the genomics era. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v.362, n. 1482, p. 1063-1081, Jun. 2007. doi:10.1098/rstb.2007.2034.

ZHONG, N. S. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **Lancet,** 362, 1353–1358 (2003).

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature,** 2020 Mar; 579(7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

ZHU, Y. et al. A novel human coronavirus OC43 genotype detected in mainland China. **Emerging Microbes & Infections**, v.7, n.1, p.173, oct. 2018. doi: 10.1038/s41426-018-0171-5.

ZISMAN, L. S. et al. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: Evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme homologue ACE2. **Circulation.** 2003;108(14):1707–12.

CAPÍTULO 3

EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

Elisberto Nogueira de Souza
http://lattes.cnpq.br/7507390736622797

Larissa Rodrigues Mota
http://lattes.cnpq.br/8010460177490449

Ramierson Macêdo Lima
http://lattes.cnpq.br/2213711785454921

RESUMO

Introdução: O vírus SARS-CoV-2, membro da família dos Coronavírus, foi identificado pela primeira vez no final de 2019 em Wuhan, cidade da China. O vírus rapidamente disseminou-se pelos países, por possuir alta taxa de transmissibilidade, sendo declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. O estudo das características do vírus e o desenvolvimento de uma vacina eficaz estão sendo prioridade de muitos países, visto que a sua taxa de mortalidade é elevada. O objetivo do presente trabalho foi realizar levantamento da epidemiologia da COVID-19, em como a doença tem se comportado no Brasil e no mundo. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura, no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e nas bases de dados MEDLINE (Pubmed) e Scielo. Os dados sobre a doença foram coletados em *websites* que atualizam os dados em tempo real, no Painel Coronavírus, COVID-19 *Dashboard* e RankBR. **Resultados e discussão:** Até o dia 13 de junho de 2020, havia mais de 7.700.000 casos confirmados da doença em todo o mundo, sendo Estados Unidos e Brasil os países que lideravam o ranking mundial da doença. Esses dois países também possuíam a maior quantidade de óbitos da doença. A taxa de letalidade da doença no Brasil situava-se em 5,04%, porém essa porcentagem deve ser menor, pela grande subnotificação da doença. A doença não possui acometimento preferencial em relação aos sexos, e a faixa etária mais acometida é entre 30 e 79 anos de idade. Constituem fatores de risco para

agravamento da doença a idade mais avançada (> 80 anos) e a presença de comorbidades prévias, especialmente Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM). Crianças e adolescentes não costumam desenvolver formas graves da doença. **Considerações finais:** No momento, a doença apresenta-se em estágio de ascensão em muitos países, inclusive o Brasil, sendo necessária a manutenção e a consolidação de medidas de isolamento social, enquanto não há o desenvolvimento e distribuição de vacina eficaz contra o vírus.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Epidemiologia. SARS-Cov-2.

1 INTRODUÇÃO

O descobrimento do novo vírus pertencente à família dos Coronavírus, em Wuhan, cidade da China, no final de 2019, foi fato que mudou drasticamente a vida humana em todo o mundo. Isso porque a COVID-19, como foi chamada a doença causada por este vírus, nomeado SARS-CoV-2, rapidamente se disseminou pelo mundo, sendo declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (UNA-SUS, 2020).

A pandemia do SARS-CoV-2 surgiu em um momento em que poucos países do mundo estavam preparados para essa situação. Sua fácil transmissibilidade e sua importante taxa de letalidade fizeram com que medidas de distanciamento social precisassem ser tomadas em boa parte do mundo, apesar de serem até então desconhecidas por muitas pessoas, o que dificultou sua praticabilidade. O estudo das características da doença são de extrema importância nesse momento. Por ser um vírus novo, cujas características ainda não são bem conhecidas, não há vacina ou medicamentos específicos. Apesar de inúmeros estudos estarem em desenvolvimento nesse sentido, eles precisam de muito tempo para serem finalizados. Portanto, como o desenvolvimento de uma vacina eficaz e sua posterior distribuição podem demorar no mínimo um ano, as estratégias de

isolamento social são as mais adequadas para reduzir a cadeia de transmissão da doença (CASTALDI et al., 2020).

O Brasil, apesar de ser um dos países em que se tardou a ter casos confirmados da doença, tornou-se o epicentro da mesma, atingindo 1 milhão de casos confirmados em 19 de junho (Ministério da Saúde, 2020). Isso pode ser reflexo da implementação inadequada das medidas de isolamento social, com consequente manutenção de altas taxas de disseminação do SARS-CoV-2. Essas medidas são especialmente importantes na tentativa de evitar o colapso do sistema de saúde, com taxa de ocupação de leitos muito alta, impossibilitando novos atendimentos e aumentando, por conseguinte, o número de óbitos em decorrência da COVID-19.

O estudo do comportamento do vírus é muito importante nesse momento, visando identificar as formas de apresentação da doença, seu período de incubação e taxas de transmissibilidade, bem como as populações de risco para desenvolvimento de doença grave. Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo discutir a epidemiologia da COVID-19, através de estudo de revisão de literatura e coleta de dados em tempo real em plataformas online. A discussão abordará aspectos gerais da epidemiologia do vírus e o panorama atual da pandemia.

2 METODOLOGIA

Foi realizada revisão de literatura com busca em artigos publicados no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e nas bases de dados MEDLINE (Pubmed) e Scielo. Os descritores utilizados na busca foram "COVID-19", "SARS-CoV-2" e "EPIDEMIOLOGY". Os descritores "COVID-19" e "SARS-CoV-2" foram unidos pela operação booleana "OR", e o termo "EPIDEMIOLOGY" à operação booleana "AND".

Foram selecionados para a pesquisa apenas trabalhos completos free, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, no período de 2019 a 2020. Os trabalhos a serem incluídos na revisão foram selecionados após leitura

dos títulos e resumos. Depois de selecionados, foi lido o texto completo, e coletados os dados para a revisão.

No procedimento de consulta dos dados atualizados da doença no Brasil e no Mundo, adotou-se a coleta de informações em websites que atualizam os números da COVID-19 em tempo real, como o Painel Coronavírus do Ministério da Saúde do Brasil, o COVID-19 Dashboard, plataforma atualizada pela Universidade John Hopkins, instituição de ensino superior em Baltimore, Maryland, EUA e o RankBR.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

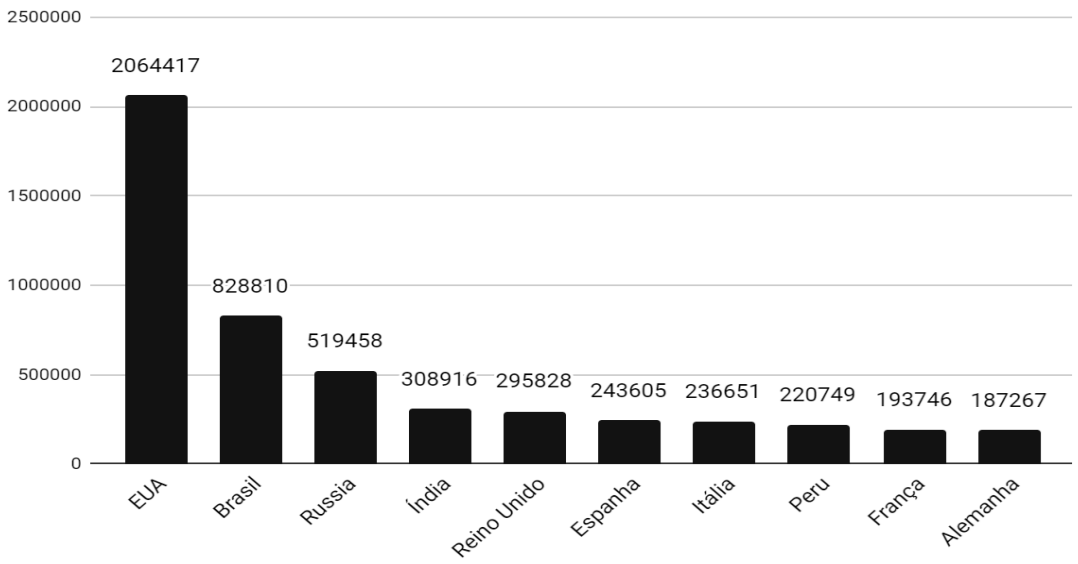
Os pacientes com COVID-19 podem ser assintomáticos ou sintomáticos. De acordo com os levantamentos mais recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS), até 80% dos pacientes são assintomáticos ou possuem sintomas brandos da doença. Dentre os 20% que possuem sintomatologia mais importante e necessitam de atendimento hospitalar, 14% são internados em enfermaria e os outros 6% necessitam de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Dentre os pacientes diagnosticados com a COVID-19 (Yang et al., 2020) não houve variação importante entre os sexos, sendo 51% mulheres e 49% homens. A média de idade é de 55 anos entre aqueles pacientes que buscam atendimento hospitalar pela doença.

3.1 Taxas de infecção e letalidade da COVID-19 no Brasil e no mundo

Até a metade do mês de junho de 2020, havia mais de 7.700.000 casos confirmados de COVID-19 e 427.797 óbitos pela doença, em todo o mundo. Esses dados são compilados e atualizados em tempo real pela COVID-19 Dashboard, plataforma criada pela Universidade Johns Hopkins, Baltimore, EUA (JHU, 2020). Os países com maior número de casos confirmados, em ordem decrescente, eram Estados Unidos, Brasil, Rússia, Índia e Reino Unido (Figura 1).

Figura 1 - Número de casos confirmados de COVID-19 nos países com maior número de casos (13/06/2020)

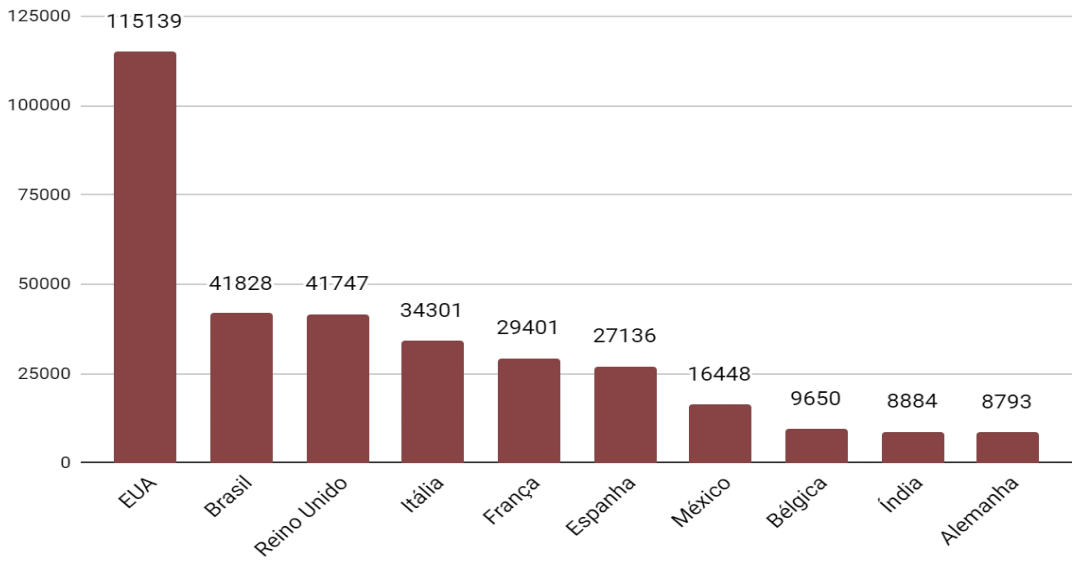


Fonte: COVID-19 Dashboard (2020). Adaptado

Além de serem os países com maior número de casos confirmados, EUA e Brasil também lideravam o número de óbitos pela doença (Figura 2). As taxas de letalidade da doença eram de 5,57% nos EUA, 5,04% no Brasil, 14,11% no Reino Unido, 14,49% na Itália e 11,13% na Espanha. É importante que se leve em consideração, no entanto, que a taxa de letalidade da COVID-19 deve ser menor do que a calculada atualmente, uma vez que há grande parte da população assintomática, além de pessoas sintomáticas que não possuem diagnóstico. Esta última situação é particularmente importante no Brasil, onde há enorme subnotificação da doença por falta de testes.

Pelas projeções da Faculdade de Medicina da USP – Ribeirão Preto (FMRP-USP, 2020), a taxa de subnotificação da COVID-19 no Brasil pode chegar aos 93%. De acordo com esse modelo, em 11 de abril, por exemplo, a cidade de São Paulo já possuía na verdade mais de 125 mil casos, com intensa discrepância dos 8 mil oficialmente confirmados na cidade na mesma data. Desta forma, a taxa de letalidade no Brasil, calculada pelo modelo da FMRP-USP, seria em torno de 1,08%. A letalidade na China foi calculada em 2,3% (ZIU, 2020).

Figura 2 - Número de óbitos confirmados por COVID-19 nos países com maior número de óbitos (13/06/2020)

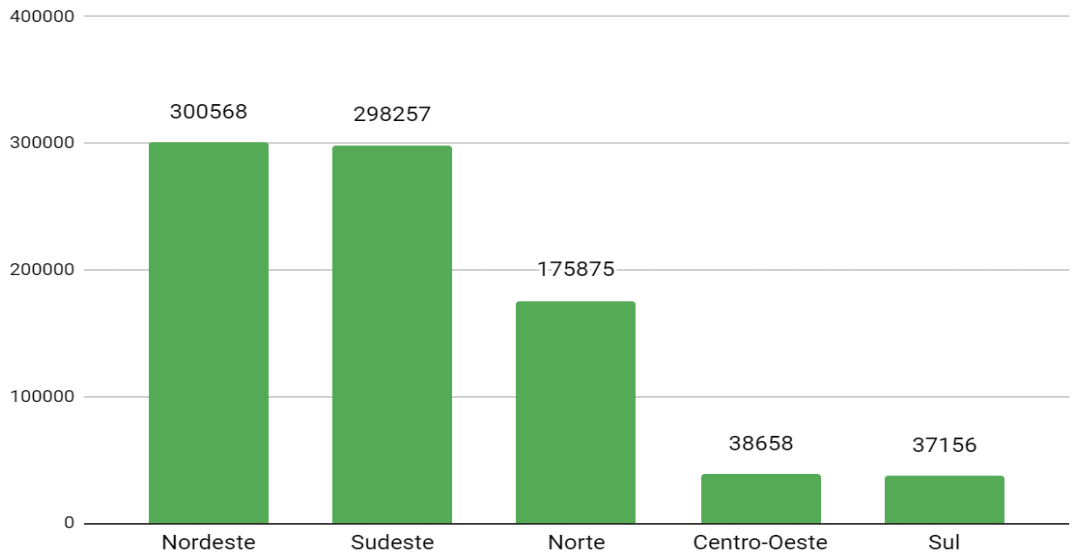


Fonte: COVID-19 Dashboard (2020). Adaptado

O que diferencia o SARS-CoV-2 dos outros Coronavírus que causaram epidemias, como a SARS em 2002 e a MERS em 2012, é sua alta taxa de infectividade. De acordo com Liu et al. (2020), a taxa de reprodutibilidade do SARS-CoV-2 (Ro) é em torno de 3,28. Isso significa que cada pessoa com a doença transmite em média para três outras pessoas, desde que não sejam adotadas medidas de isolamento social. Essa taxa é maior do que aquela observada na SARS e MERS. Por isso, as medidas de distanciamento social são indicadas. A adoção de quarentena e lockdown reduz a cadeia de transmissão do vírus e quando o Ro se encontra abaixo de 1, a propagação comunitária do vírus tende a reduzir (LIU et al., 2020).

Os países que possuem maior número de casos são aqueles em que as medidas de isolamento social foram adotadas muito tardiamente, ou adotadas de forma inadequada. No Brasil, a incidência da COVID-19 em 14 de junho era de 404,7 casos para cada 100.000 habitantes. Os dados foram coletados através da plataforma Painel Coronavírus, atualizada diariamente pelo Ministério da Saúde. A região Nordeste apresentava o maior número de casos, seguida do Sudeste (Figura 3).

Figura 3 - Número de casos confirmados por COVID-19 por regiões no Brasil (13/06/2020)



Fonte: Ministério da Saúde/ Painel Coronavírus (2020). Adaptado

3.2 Populações de risco

Apesar de toda a população ser susceptível à infecção pelo SARS-CoV-2, por ser um vírus novo, há grupos que têm risco maior de desenvolver formas mais graves da mesma. Os estudos apontaram alguns fatores de risco para gravidade da doença, dentre eles a idade mais avançada e a presença de comorbidades prévias. De acordo com os dados levantados por Wu e Mcgoogan (2020), a mortalidade pela COVID-19 aumenta em pessoas com idade mais avançada, reportando que a média de mortalidade geral no estudo foi de 2,3%, entretanto, pacientes com idade entre 70 e 79 anos apresentaram 8% e com 80 anos ou mais revelaram 14,8%.

No Brasil, a faixa etária em que há maior quantidade de óbitos é aquela entre 60 e 79 anos, com 58% de todos os óbitos, seguida da faixa etária de 80 a 89 anos, que corresponde a 22,2% dos óbitos. Esses dados foram coletados da plataforma RankBR (2020), que também adiciona dados atualizados da COVID-19 no Brasil. Esse resultado vai de encontro aos estudos que

demonstram que a faixa etária com maior mortalidade é acima dos 80 anos, o que pode ser reflexo da maior prevalência dos outros fatores de risco na população brasileira na faixa etária de 60 a 79 anos.

Os pacientes que buscam atendimento hospitalar pelo quadro desenvolvido pela infecção por SARS-CoV-2 possuem normalmente entre 30 e 79 anos de idade (WU e MCGOOGAN, 2020). Por outro lado, crianças e adultos até 19 anos representam menos de 2% dos pacientes que buscam serviço de saúde. O trabalho de YANG et al. (2020) também demonstrou a influência da idade no desenvolvimento de formas mais graves da doença. A média de idade dos pacientes que precisaram ser admitidos em Unidade de Terapia Intensiva foi de 71 anos, enquanto aqueles que não necessitaram de cuidados intensivos a média de idade foi de 52 anos. Portanto, a idade mais avançada consolida-se como fator de risco para gravidade na COVID-19.

Outro fator de risco para gravidade na doença é a presença de comorbidades prévias. De acordo com Al-qahtani (2020), 50,5% dos pacientes com COVID-19 possuem alguma doença crônica, envolvendo sintomas cardiovasculares, respiratórios e metabólicos como prevalência para os quadros de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM). No estudo de Guan et al. (2020), que analisaram as características clínicas e epidemiológicas de 1.099 pacientes com COVID-19 na China, pelo menos uma comorbidade prévia estava presente em 32,8% dos pacientes que evoluíram para formas graves da doença. No grupo de pacientes que tiveram doença em formas mais leves, a porcentagem dos pacientes que possuíam alguma doença crônica foi de 22,5% ($p < 0.001$).

Um estudo de metanálise conduzido por Yang et al. (2020) mostrou que as comorbidades mais presentes em pacientes com COVID-19 são hipertensão (21,1%) e diabetes (9,7%). Ademais revelou que a doença cardiovascular estava presente em 8,4% dos pacientes, e doenças crônicas do trato respiratório em 1,5%. Ziu (2020), realizando uma pesquisa sobre a letalidade por COVID-19, constatou que pessoas com comorbidades prévias apresentam aumento de mortalidade, sendo 10,5% em pacientes cardiopatas, 7,3% em diabéticos, 6,3% em pacientes com doenças

respiratórias crônicas, e 5,6% em pacientes com câncer, diferindo da média da geral da doença que em 2,3%.

Estudo realizado por Rezende (2020) buscou verificar a quantidade de brasileiros que estaria em risco de desenvolver formas graves da COVID-19. Os resultados mostraram que até 54,5% da população brasileira adulta (86 milhões de pessoas) pode estar em risco de desenvolver doença grave quando da infecção pelo SARS-Cov-2. A proporção de pessoas em risco é maior quanto menor o nível de formação acadêmica, e não foram encontradas diferenças significativas entre os sexos. Os estados com maior porcentagem da população de risco foram Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo.

3.3 COVID-19 na faixa etária pediátrica

Os estudos evidenciam que a COVID-19 tem um comportamento diferente em crianças, dada a sua baixa incidência nessa faixa etária. Além disso, tem sido elucidado que o desfecho da doença é melhor na faixa etária pediátrica, em relação às outras (KHAN, 2020). No entanto, é importante que se observe que até 23% das crianças possuem doenças crônicas que aumentam o risco de desenvolvimento de formas mais graves da doença.

Estudo multicêntrico realizado por Hua et al. (2020) também identificou menor susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 em crianças. O período de incubação da doença na faixa etária pediátrica foi em média de 9,1 dias, maior do que aquele nas outras faixas etárias. Além disso, a excreção fecal de material genético do vírus também foi maior do que em adultos com a doença, chegando a 70 dias em alguns pacientes.

Apesar de a faixa etária pediátrica não configurar como risco aumentado de infecção ou desenvolvimento de formas graves da doença, é importante conhecer o comportamento da doença também nas crianças. Khan (2020) levantou dados de pacientes na faixa etária pediátrica afetados pelo SARS-CoV-2. De acordo com este estudo, a média de idade dos pacientes com a doença situa-se entre 7 e 11 anos, havendo crianças de

quase todas as idades com a doença, inclusive neonatos. A faixa etária que compreende a maior quantidade de casos situa-se entre 9 e 19 anos, com proporção de 56-84%. Na China, a faixa etária pediátrica correspondeu a 2% do total de casos, e nos EUA a 1,7%.

São inúmeros pontos no que concerne à epidemiologia da COVID-19. A análise das taxas de infectividade e do comportamento do vírus continua, especialmente em países como o Brasil e EUA, onde a pandemia pelo SARS-CoV-2 continua em curva ascendente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo das características epidemiológicas da COVID-19, doença que levou o mundo a uma pandemia com consequências catastróficas, torrna-se relevante no contexto da saúde púlbica mundial. A observação de que há populações com risco maior em contrair as formas graves da doença, especialmente pessoas de idade mais avançada e portadores de doenças crônicas, pode auxiliar na tomada de decisão de políticas públicas. É importante enfatizar, no entanto, que pessoas que não fazem parte do grupo de risco também podem desenvolver complicações da doença, o que torna o distanciamento social e as medidas de higiene essenciais para toda a população enquanto não há vacina ou medicamento eficaz contra o vírus.

REFERÊNCIAS

AL-QAHTANI, AHMED A. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): emergence, history, basic and clinical aspects. **Saudi Journal Of Biological Sciences**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-8, abr. 2020. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.033.

CASTALDI, SILVANA *et al*. COVID-19: the end of lockdown what next?. **Acta Bio Medica Atenei Parmensis**, [s.l.], v. 91, n. 2, p. 236-238, 11 maio 2020. Mattioli 1885 srl. Disponível em: http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i2.9605. Acesso em: 02 dez. 2020

FMRP-USP. **Análise subnotificação: covid-19 no brasil**. COVID-19 no Brasil. Disponível em: https://ciis.fmrp.usp.br/covid19/analise-subnotificacao/. Acesso em: 02 dez. 2020

GUAN, WEI-JIE *et al.*, 2020. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. **medRxiv**. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1. Acesso em: 02 dez. 2020

HUA, CHUN-ZHEN *et al.* Epidemiological features and viral shedding in children with SARS-CoV-2 infection. **Journal of Medical Virology**. 2020, DOI: 10.1002/jmv.26180. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26180. Acesso em: 02 dez. 2020

JHU, Center For Systems Science And Engineering (csse) At. **COVID-19 Dashboard**. 2020. Disponível em: https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6. Acesso em: 02 dez. 2020

KHAN, EJAZ. COVID-19 in children: epidemiology, presentation, diagnosis and management. **Journal Of The Pakistan Medical Association**, [s.l.], p. 1, 2020. ScopeMed Publishing. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5455/jpma.25. Acesso em: 02 dez. 2020.

LIU, YING *et al*. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **Journal Of Travel Medicine**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 1-4, 13 fev. 2020. Oxford University Press (OUP). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taaa021. Acesso em: 02 dez. 2020.

Ministério da Saúde. **PAINEL CORONAVÍRUS**. 2020. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/. Acesso em: 02 dez. 2020.

Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [**The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China**]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145-51. Chinese. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/. Acesso em: 02 dez. 2020.

RANKBR. **CORONAVÍRUS**: a pandemia no Brasil. 2020. Disponível em: https://www.rankbr.com.br/. Acesso em: 02 dez. 2020.

REZENDE LFM, THOME B, SCHVEITZER MC, SOUZA-JUNIOR PRB, SZWARCWALD CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. **Rev Saude Publica**. 2020;54:50.

UNA-SUS. **Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus**. 2020. Disponível em: https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus. Acesso em: 02 dez. 2020.

WU, ZUNYOU; MCGOOGAN, JENNIFER M.. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. **Jama**, [s.l.], v. 323, n. 13, p. 1239, 7 abr. 2020. American Medical Association

(AMA). Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130. Acesso em: 02 dez. 2020.

YANG, JING *et al*. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 94, p. 91-95, maio 2020. Elsevier BV. Disponível em: https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30136-3/fulltext. Acesso em: 02 dez. 2020.

YANG, LUHUAN *et al*. Epidemiological and clinical features of 200 hospitalized patients with corona virus disease 2019 outside Wuhan, China: a descriptive study. **Journal Of Clinical Virology**, [s.l.], v. 129, p. 104475, ago. 2020. Elsevier BV. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653220302171?via%3Dihub. Acesso em: 02 dez. 2020.

CAPÍTULO 4

O SISTEMA RESPIRATÓRIO NA COVID-19

Cícero Eduardo Gonçalves Lemos
http://lattes.cnpq.br/1481131120237989

Marcos Ryan Barbosa Rodrigues
http://lattes.cnpq.br/4698294183656742

RESUMO

Introdução: No fim de 2019, em Wuhan, na China, aparece um novo coronavírus que viria a ser causador de uma doença com proporções globais em pouco tempo. A chamada COVID-19 pode causar no homem uma Síndrome Respiratória Grave. Para tanto, este trabalho tem o objetivo de discorrer sobre a infecção do SARS-COV-2, novo coronavírus, nas vias respiratórias assim como as suas manifestações Clínicas. **Metodologia:** O trabalho trata-se de de uma revisão de literatura, as bases de dados utilizadas foram *Public Medline* (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e também com uso de conteúdo de sites governamentais de saúde, tais como Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (MS). **Resultados e Discussão:** Após entrar nas vias respiratórias, sendo a transmissão através de pessoas contaminadas, o SARS-COV-2 infecta o tecido pulmonar principalmente em pneumócitos do tipo II, tão logo isso acontece uma resposta imunológica do hospedeiro inata e adquirida é acionada. Contudo, com alguns mecanismos de defesa do vírus, como a inibição do INFI (interferom I) que protege a célula de infecções virais. O vírus consegue driblar a imunidade, assim uma resposta imune é super expressa, a exemplo da chuva de citocinas podendo causar danos histológicos no tecido pulmonar caracterizando uma lesão alveolar difusa. Tal resposta gera uma série de sintomas locais e sistêmicos, dentre os principais estão febre, tosse e dispneia. Estudos histológicos mostraram formação de membrana hialina, congestão

vascular com escassas células inflamatórias, fibrina, infiltrado de células inflamatórias mononucleares e hiperplasia de pneumócitos do tipo 2. Na tomografia computadorizada de tórax o principal achado foi a opacificação em vidro fosco podendo apresentar outros como: consolidação, pavimentação em mosaico e ainda bandas parenquimatosas difusas dependendo do curso clínico da doença. **Considerações finais:** O estudo da mecanística da COVID-19 é de suma importância sobretudo as lesões causadas no trato respiratório, pois é, sem sombra de dúvida, o principal afetado por esta doença.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. SARS-COV-2. Sistema Respiratório. Patogênese.

1 INTRODUÇÃO

O sistema respiratório é composto por uma série de estruturas anatômicas que irão auxiliar na condução e na troca gasosa, que se trata da entrada de oxigênio e saída de dióxido de carbono do organismo. Nosso corpo usa do oxigênio para diversas reações químicas durante todo o dia, esta troca gasosa é realizada em estruturas chamadas de alvéolos pulmonares. Contudo, diversas patologias, primárias e secundárias, podem interferir neste processo causando efeitos sistêmicos importantes (MITCHELL et al., 2017).

As principais patologias que assolam o trato respiratório com impacto global, de acordo com o Fórum das Sociedades Respiratórias Internacionais (2017), são a tuberculose, a asma, as infecções agudas das vias respiratórias inferiores e o câncer de pulmão. Destacam-se as infecções virais que são capazes de causar grandes epidemias pela fácil forma de contágio, causando anualmente altos números de mortalidade, sobretudo em crianças de países subdesenvolvidos.

Primeiramente reportado em Wuhan, República Popular da China, no início de dezembro de 2019, o surto em curso de um novo coronavírus causa grandes problemas e preocupações globais. Dentro de 2 meses, havia se

espalhado por todo o mundo e ocasionado 77.059 infecções confirmados, com 2.446 casos fatais na China até 24 de fevereiro 2020 (CHAN et al., 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto da COVID-19 constituía uma emergência de Saúde Pública de interesse internacional. O Brasil já é um dos epicentros da pandemia liderando em números de casos e de mortes, atrás apenas dos Estados Unidos.

A pneumonia causada pela COVID-19 pode ser classificada em leve, grave e crítica dependendo do quadro sintomatológico. Os sintomas podem variar, desde febre, cansaço leve e tosse seca, em que não necessariamente precisaria de tratamento hospitalar, até uma síndrome respiratória aguda grave em que o auxílio médico intensivo em UTIs se faz indispensável (LIMA, 2020). Para tanto, este trabalho tem o objetivo de discorrer sobre a infecção do SARSCOV-2 nas vias respiratórias assim como as suas manifestações clínicas.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica, a partir da literatura on-line, disponível nas bases de dados *Public Medline* (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além disso, coletou-se informações de sites governamentais de saúde, tais como Organização Mundial da Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (MS).

Na busca de dados da pesquisa foram utilizados os descritores "COVID-19", "SARS-Cov-2" "respiratory system" e "pathogenesis". No cruzamento das palavras, foi utilizada a função lógica "AND" (conjunção de duas palavras). Com base no conteúdo encontrado foi feito filtragem usando como critérios de inclusão: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra de forma free; (c) publicados no ano de 2019 e 2020.

Para seleção de conteúdo, usou-se os filtros para título, resumo e assunto. Os artigos compilados foram lidos na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base

de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Após concluída a seleção das referências bibliográficas, o conteúdo foi lido na íntegra e posteriormente foram selecionadas as temáticas que abordavam o tema objeto de estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia

A patologia busca estudar as alterações estruturais, bioquímicas e funcionais das células, tecidos e órgãos que fundamentam a doença (MITCHELL et al., 2017). Logo, esta área se faz indispensável no meio médico a fim de entender o motivo pelo qual a doença surge e assim elaborar formas de elucidação ou mitigação.

3.1.1 Fatores imunológicos

A resposta imune do hospedeiro inata e adquirida são cruciais para o combate à infecção do SARS-COV-2, no entanto, também tem forte papel na imunopatogenicidade do quadro da COVD-19. A resposta imune a este patógeno pode causar dano no tecido pulmonar, comprometimento e redução da capacidade respiratória.

A resposta imune inata é desencadeada por células epiteliais pulmonares, macrófagos alveolares e neutrófilos que apresentaram do antígeno viral. Posteriormente, respostas imunes adaptativas são desencadeadas envolvendo linfócitos T e B. Em segundo plano, os neutrófilos são rapidamente recrutados para os locais de infecção, onde eles matam o vírus por uma explosão oxidativa (YAZDANPANAH et al., 2020).

Os linfócitos T nos subtipos TCD4 e TCD8 desempenham um papel muito importante, pois fazem um equilíbrio no combate a este patógeno e no risco de desenvolver autoimunidade ou uma resposta inflamatória exagerada. As células TCD8, também chamadas de citotóxicas pois causam morte de outras células, representam 80% do infiltrado de células inflamatórias no interstício pulmonar de pacientes infectados com SARS-COV-2 (LI et al., 2020).

Pesquisas apontam que o SARS-CoV-2 possui vários mecanismos de defesa, o que torna sua erradicação mais difícil. Quando as células são infectadas por um vírus, elas produzem e secretam IFN1, que se ligam a receptores específicos nas células vizinhas e produzem enzimas que iriam protegê-la da infecção viral. O envelope do SARS-COV-19 possui proteínas acopladas, como a proteína N que inibe o IFN1 (interferons do tipo I), regulando assim, a síntese e sinalização do INF-β. Outro mecanismo pode ocorrer pela resposta exacerbada de células TCD8, levando por meio de uma série de sinalizações a uma linfopenia, que no geral é observada em pacientes com COVID-19 (YAZDANPANAH et al., 2020).

3.1.2 Chuva de citocinas

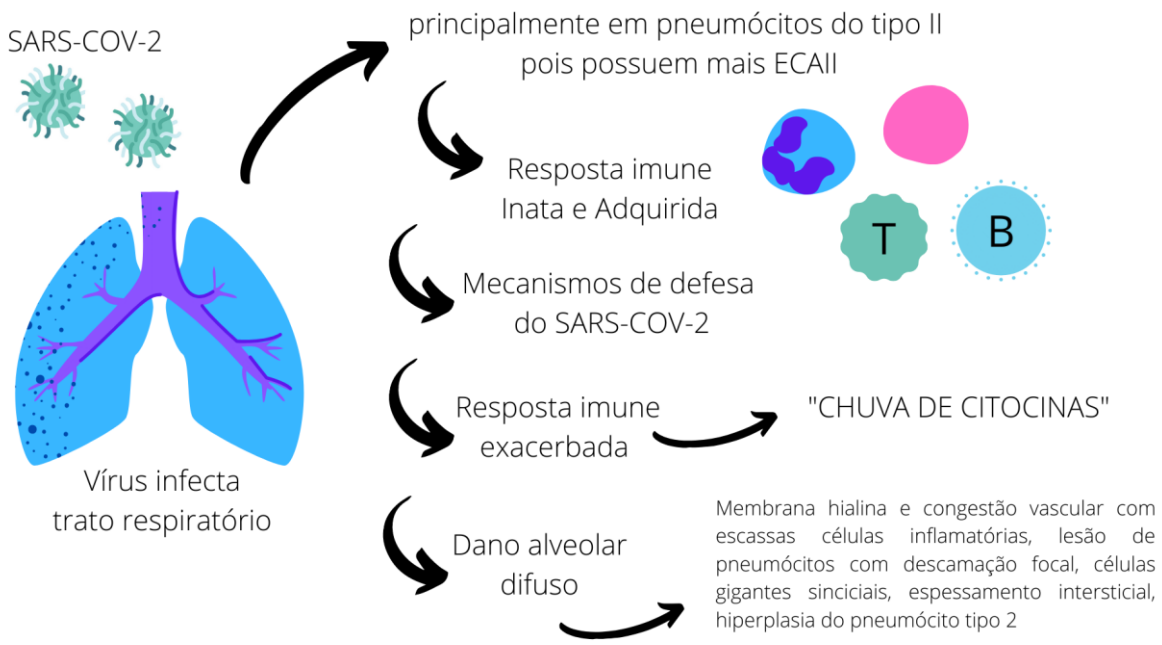
A chamada "Chuva de citocinas" é uma das principais explicações do quadro sintomatológico da COVID-19. Citocinas são uma categoria de moléculas sinalizadoras que fazem a mediação e regulação da imunidade, inflamação e hematopoiese. Estudos evidenciaram que em pacientes com COVID-19, as citocinas IL-1β, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IFN-ɣ, peptídeo atraídos por monócitos (MCP) -1, proteínas inflamatórias produzidas por macrófago (PIm) -1A, PIm-1B, granulócitos, fator estimulador de colônias (G-CSF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-a) estão aumentados (TUFAN et al., 2020).

Em outras análises, mostraram que a concentração de IL-2, IL-7, IL-17, IL-10, MCP-1, MIP-1A e TNF-a são maiores em pacientes internados em UTIs em comparação com aqueles não internados em UTIs. Ademais, analisando quadros graves de infecção por SARS-COV-2, em comparação aos não graves, percebeu-se que os níveis de IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e TNF-a são mais elevados (TUFAN et al., 2020).

Essa alta quantidade de citocinas aumenta a permeabilidade vascular resultando em uma grande quantidade de líquidos e células sanguíneas que entram nos alvéolos, podendo causar dispnéia e até insuficiência respiratória. Dentre as citocinas, a IL-6 que pode ser produzida por vários tipos de células tem um forte papel nesta resposta imunológica. Esta é bastante eficaz tendo poder anti-inflamatórios e pró-inflamatórios, pois promove expansão e

ativação da população de células T, diferenciação de células B e regulação da resposta imune na fase aguda (ZHANG et al., 2020) (Figura 1).

Figura 1 - Mostra os mecanismos fisiopatológicos da infecção da COVI-19 desde a penetração do vírus nas vias respiratórias, principalmente nos pneumócitos do tipo II, com posterior resposta imune, contudo com os mecanismos de defesa viral tem-se uma resposta inflamatória desregulada gerando, assim, a "chuva de citocinas". Tudo isso pode resultar em uma lesão alveolar difusa em que os achados histológicos são demonstrados na imagem



Fonte: (ZHANG et al., 2020)

3.1.3 Desregulação do sistema imune

Essa desregulação é o mais importante no quadro da COVID-19. A secreção de IL-6 por macrófagos alveolares causa a superprodução de citocinas pró-inflamatória por monócitos e a desregulação de linfócitos. Esta última se caracteriza por linfopenia de CD4 atrelado a contagem de células NK (Natural Killer), também diminuída, que pode advir da rápida multiplicação viral.

Outrossim, IL-6 diminui a expressão de HLA-DR (Receptor de superfície celular MHC classe II que irão apresentar o antígeno) na membrana e

produção de IFN-γ por células CD4. Por conseguinte, a imunidade inata caracterizada por neutrófilos citocinas próinflamatória na forma de "chuva de citocina" tenta conter o vírus, mas causam uma resposta ou hospedeiro exacerbado (YAZDANPANAH et al., 2020). Assim, dada a relevância da IL-6 na chuva de citocinas e em causar essa desregulação no sistema imune, em resposta ao vírus, levanta-se a hipótese que seu antagonista, a IL-6R ou tocilizumabe, possa ser uma droga usada na COVID-19 (ZHANG et al, 2020).

Em um estudo realizado com 21 pacientes que apresentavam quadro grave e crítico da doença da COVID-19, constatou-se uma melhora clínica, cuja febre baixou nos primeiros dias e 75% dos pacientes diminuíram necessidade de oxigenioterapia, quando tratados com tocilizumabe, um IL6R inibidor. Os exames laboratoriais e tomográficos também tiveram melhora no decorrer do tratamento. Concluíram, assim, que pode ser uma escolha terapêutica eficaz no tratamentos de pacientes graves da COVID-19.

3.1.4 Achados no tecido pulmonar

O SARS-COV-2 é encontrado em diversos tecidos do corpo. Estudos de RT-PCR são positivos para os tecidos pulmonar, hepático e cardíaco. Contudo, sem dúvidas, a patogenicidade do vírus tem maior impacto no sistema pulmonar, mas ainda são escassos os estudos histológicos deste sistema.

Um estudo realizado de biópsia em 4 pacientes pós-mortem, que variavam de 15 a 52 dias do curso da doença, mostraram diversas alterações da COVID-19 em alguns tecidos, mas, principalmente no pulmonar. Todos os pacientes mostraram contagem aumentada de glóbulos brancos e linfocitopenia. A maioria mostrou formação de membrana hialina e congestão vascular com escassas células inflamatórias. Além disso, um dos casos exibiu lesão de pneumócitos com descamação focal, formação de células gigantes sinciciais e espessamento intersticial (TIAN et al, 2020).

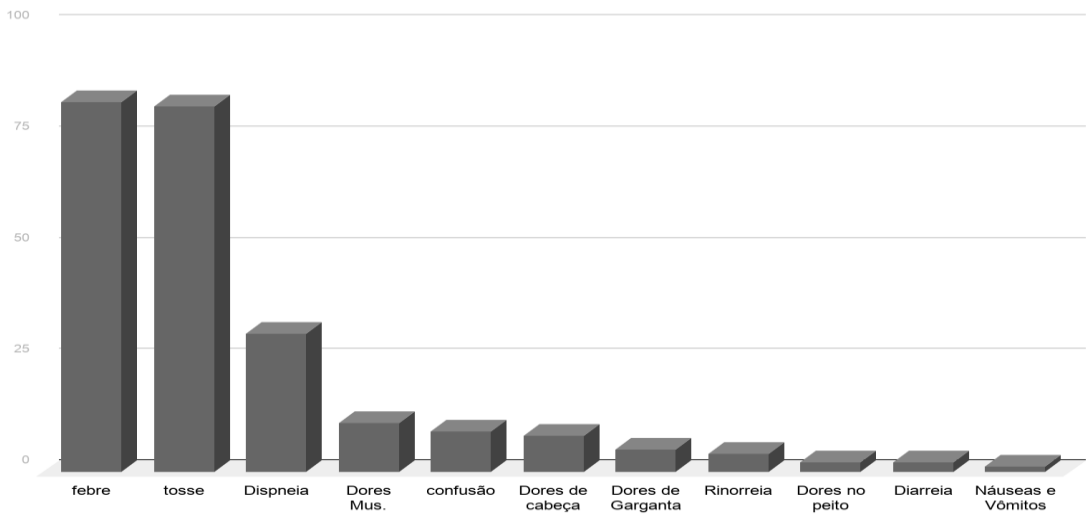
3.2 Manifestações clínicas

A transmissão do SARS-COV-2 entre indivíduos ocorre através de gotículas respiratórias lançadas no ar por uma pessoa infectada. Para tanto, foi sugerida uma distância mínima de dois metros de distância. Estudos também mostraram que o vírus pode permanecer infectante no ambiente, a exemplo no plástico, onde pode permanecer até 72 horas. O tempo de incubação do vírus é de 14 dias, mas a maioria dos pacientes desenvolve a doença da COVID-19 após 4-5 dias (intervalo entre 2 e 7 dias) após ser infectado (KRAJEWSKA et al., 2020).

3.2.1 Sintomas clínicos

Em um estudo realizado com 99 pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID19 (Figura 2) em Wuhan, na China, mostrou-se que os principais sintomas apresentados foram febre, tosse, falta de ar, dor muscular, confusão, dor de cabeça, dor na garganta, rinorréia, dor no peito, diarreia, náusea e vômito (CHEN, et al, 2020) (Figura 2).

Figura 2 - Principais sintomas achados em um estudo feito em 99 pacientes com diagnóstico de COVID-19 em Wuhan

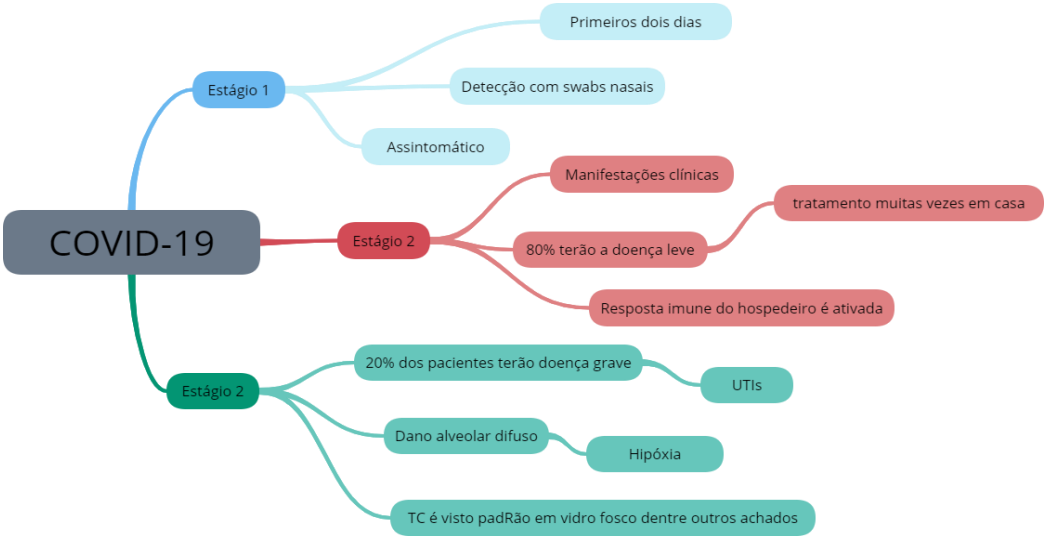


Fonte: CHEN et al. (2020). Adaptado

Um compilado de estudos realizados com 278 pacientes de COVID-19 em Wuhan revelou que 25,9% destes com quadro de pneumonia precisaram de internação em UTI, 20,1% tiveram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo SDRA, 6,8% tiveram um quadro de choque e 4,0% tiveram lesão renal aguda (LAI et al., 2020).

Um diagrama de 3 estágios foi projetado para explicar o curso clínico da COVID-19, com ênfase nas manifestações do trato respiratório (Figura 3). No primeiro estágio, que se passa nos dois primeiros dias, ocorre a infecção do vírus nas células epiteliais da cavidade nasal e começa a se replicar e se propagar para a mucosa nasal. Esta fase é assintomática, mas pode ser detectado por meio de swabs nasais com RT-PCR (Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase). No segundo estágio, o vírus migra no trato respiratório e uma resposta imune inata é acionada, proporcionando o surgimento das manifestações clínicas da COVID-19, porém 80% dos pacientes terão sintomas leves. No terceiro estágio, 20% dos pacientes desenvolvem infiltrados pulmonar e alguns deles evoluem para a fase grave da doença. A Infecção atinge as trocas gasosas alveolar e infecta os pneumócitos do tipo II, tendo como consequência um dano alveolar difuso com membranas hialinas ricas em fibrina e células gigantes multinucleadas (MASON, 2020)(Figura 3).

Figura 3 - Mapa mental contemplando os estágios da COVID-19



Fonte: MASON (2020). Adaptado

Pesquisadores desenvolveram um estudo com o intuito de analisar a tomografia computadorizada de tórax de pacientes com COVID-19, desde o diagnóstico inicial até a recuperação. Nestes pacientes recuperados, quatro estágios de envolvimento pulmonar foram definidos nas tomografias de tórax. No primeiro estágio, de 0 a 4 dias do início dos sintomas, a GGO (A pacificação em vidro fosco) foi o principal achado e tinha distribuição subpleural na parte inferior unilateral ou bilateralmente. No segundo estágio, com 5 a 8 dias e com agravo da infecção, a GGO tinha distribuição multilobular difusa associado a consolidação e padrões de "crazy-paving" ou pavimentação em mosaico, que refere-se à combinação de opacidade em vidro fosco e espessamento de septos interlobulares. Contudo, no terceiro estágio, com 9 a 13 dias após a infecção, as áreas envolvidas tiveram lento aumento causando uma consolidação mais densa, nesta fase se viu o mesmo do estágio 2 associado a bandas parenquimatosas difusas. No quarto estágio, após 14 dias da infecção, com o controle da infecção, a GGO ainda é observada como absorção da consolidação, mas a pavimentação em mosaico não era mais vista (FENG PAN et al., 2020).

O Ministério da Saúde compilou alguns dados da OMS com as principais síndromes clínicas associada à COVID-19, dentre elas estão a pneumonia sem complicações, a pneumonia grave e síndrome de angústia respirartória do adulto (Tabela 1). O SARS-COV-2 causa, no trato respiratório, alterações morfológicas, acarretando sinais e sintomas sistémicas capazes de levar a uma síndrome respiratória grave. Em virtude da fácil disseminação deste patógeno, a COVID-19 se tornou um problema de saúde sanitária global. Assim, medidas profiláticas se fazem indispensáveis a fim de mitigar danos causados por esta doença até que se desenvolva uma vacina eficaz. A OMS prioriza o isolamento social como principal meio de prevenção desta pandemia, tal conduta tem o intuito de prevenir a superlotação de leitos hospitalares e o congestionamento dos sistemas de saúde pública.

Tabela 1 - Síndromes clínicas presentes na COVID-19

Síndrome	Sinais apresentados
Pneumonia sem complicações	Não apresentam sinais de Gravidade.
Pneumonia grave	Frequência respiratória > 30 incursões por minuto; dispneia; SpO2 < 90% em ar ambiente; cianose e disfunção orgânica.
Síndrome de angústia respiratória do adulto (SDRA)	Edema pulmonar não explicado por insuficiência cardíaca ou hiper-hidratação; relação PaO2/FiO2 ≤ 300 mmHg – leve (entre 200-300 mmHg), moderada (entre 100-200 mmHg) e grave (abaixo de 100 mmHg).

Fonte: Ministério da Saúde (2020). Adaptado

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SARS-COV-2 infecta as vias respiratórias causando diversos efeitos locais e sistêmicos caracterizando a doença da COVID-19, contudo, os efeitos no trato respiratório se mostram de maior importância clínica pois podem levar à insuficiência respiratória grave. A patogênese está fortemente ligada à resposta imunológica em que se destaca a chuva de citocinas. Achados histológicos podem ser vistos ainda na fase assintática, mas no geral os principais achados são: exsudato, formação de membrana hialina e células sinciciais. A febre, tosse e dispneia estão entre os principais sintomas clínicos, no exame de imagem de tórax o principal achado foi a opacificação em vidro fosco. Ainda existem algumas lacunas no que tange o conhecimento a respeito das características fisiopatológicas da COVID-19, sobretudo no sistema respiratório. Logo mais estudos devem ser feitos para melhor entender a mecanística envolvida nesta patologia que se tornou um problema de saúde global, pois este conhecimento pode ajudar na elaboração de tratamentos e vacinas.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. Disponivel em: https://covid.saude.gov.br. Acesso em: 02 dez. 2020.

CHAN, JASPER FUK-WOO et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, [s.l.], v. 395, n. 10223, p. 514-523, fev. 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9. Acesso em: 02 dez. 2020.

CHEN, NANSHAN et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet,** v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020. Disponível em: https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30211-7.pdf. Acesso em: 02 dez. 2020.

Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffield, **European Respiratory Society**, 2017. Dispinível em: https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease_POR.pdf. Acesso em: 02 dez. 2020.

KRAJEWSKA, JOANNA et al. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, p. 1-13, 2020. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-05968-y. Acesso em: 02 dez. 2020.

LAI, C. C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. **International Journal of Antimicrobial Agents,** v. 55, n. 3, p. 105924-105924, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300674. Acesso em: 02 dez. 2020.

LI, GENG et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, [s.l.], v. 92, n. 4, p 424-432, 7 fev. 2020. Wiley. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25685. Acesso em: 02 dez. 2020.

LIMA, CLAUDIO MÁRCIO AMARAL DE OLIVEIRA. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 53, n. 2, p. 5-6, abr. 2020. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1. Acesso em: 02 dez. 2020.

LIU, JIA et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. **Journal of Medical Virology**, [s.l.], v. 92, n. 5, p. 491-494, maio 2020. Wiley. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25709. Acesso em: 02 dez. 2020.

MASON, ROBERT J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. **The European respiratory journal**, v. 55, n. 4, 2020. Disponível em: https://erj.ersjournals.com/content/55/4/2000607. Acesso em: 02 dez. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019nCoV)**. 1. ed. Brasília-DF: [s.n.], 2020. p. 1-32. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf. Acesso em: 02 dez. 2020.

MITCHELL, RICHARD N. et al. Robbins & Cotran fundamentos de patologia. **Elsevier Brasil**, 2017.

OZMA, M. A. et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARSCoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. **Le infezioni in medicina**, v. 28, n. 2, p. 153, 2020. Disponível em: https://infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_5.pdf. Acesso em: 02 dez. 2020.

PAN, F. et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Radiology,** v. 295, n. 3, p. 715-721, 2020. Disponível em: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200370. Acesso em: 02 dez. 2020.

ROKNI, MOHSEN; GHASEMI, VIDA; TAVAKOLI, ZAHRA. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. **Reviews in Medical Virology**, v. 30, n. 3, p. e2107, 2020. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2107 Acesso em: 02 dez. 2020.

TIAN, SUFANG et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 15, n. 5, p. 700-704, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010. Acesso em: 02 dez. 2020.

TIAN, SUFANG et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. **Modern Pathology**, [s.l.], v. 33, n. 6, p. 1007-1014, 14 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41379020-0536-x. Acesso em: 02 dez. 2020.

TUFAN, ABDURRAHMAN; GÜLER, ASLIHAN AVANOĞLU; MATUCCI-CERINIC, MARCO. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. **Turkish Journal of Medical Sciences**, [s.l.], v. 50, n. -1, p. 620-632, 21 abr. 2020. The Scientific and Technological Research Council of Turkey. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3906/sag-2004-168. Acesso em: 02 dez. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Director-General's statement on IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV),** 2020. Disponível em: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus. Acesso em: 02 dez. 2020.

XU, X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 20, p. 10970-10975, 2020. Disponível em: https://www.pnas.org/content/117/20/10970.short. Acesso em: 02 dez. 2020.

YAZDANPANAH, FERESHTEH; HAMBLIN, MICHAEL R.; REZAEI, NIMA. The immune system and COVID-19: friend or foe?. **Life Sciences**, [s.l.], v. 256, p. 117900, set. 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900. Acesso em: 02 dez. 2020.

ZHANG, CHI et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. **International journal of antimicrobial agents**, p. 105954, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954. Acesso em: 02 dez. 2020.

CAPÍTULO 5

O SISTEMA CARDIOVASCULAR NA COVID-19

Amanda Albuquerque Cabral
http://lattes.cnpq.br/5028151834704525

Cícero Eduardo Gonçalves Lemos
http://lattes.cnpq.br/1481131120237989

Elisberto Nogueira de Souza
http://lattes.cnpq.br/7507390736622797

Larissa Rodrigues Mota
http://lattes.cnpq.br/8010460177490449

Marcos Ryan Barbosa Rodrigues
http://lattes.cnpq.br/4698294183656742

RESUMO

Introdução: A descoberta de que o vírus utilizaria o receptor ACE2 para infectar as células humanas levou à preocupação de que na verdade a doença causada pelo SARS-CoV-2 fosse sistêmica, dada a quantidade de tecidos de órgãos do nosso corpo que possuem este receptor em sua superfície. Dentre estes órgãos, o coração é um dos que possui o receptor em grande quantidade. O objetivo do presente trabalho foi discutir as manifestações cardíacas em pacientes com COVID-19, abordando os aspectos fisiopatológicos da injúria cardíaca pelo SARS-CoV-2, bem como as manifestações clínicas e o seguimento a longo prazo desses pacientes. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de literatura através da literatura disponibilizada pela base de dados *Public Medline* (PUBMED) e pelo banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando os descritores de saúde (DECS) "Covid-19", "Sars-CoV-2" e "Cardiac system". **Resultados e Discussão:** O Sars-cov-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar nas células hospedeiras e para ocasionar um mecanismo de patogênese. O ECA2, o qual é o único homólogo do ECA conhecido, está presente na forma solúvel de vários tecidos do corpo, a exemplo dos pulmões

e do coração, e na forma de membrana na superfícies de células epiteliais e endoteliais. Além da atuação do Sars-cov-2 no ECA2, a patogênese do Covid-19 está, também, relacionada a outros mecanismos envolvendo tempestade de citocinas, invasão direta do vírus no tecido cardíaco e hipóxia. Os mecanismos de lesões cardíacas podem ser multifatoriais, incluindo isquemia, toxicidade de lesão viral direta, estresse, inflamação, disfunção microvascular, ou ainda ruptura de placas de ateroma. Marcadores cardíacos, como a troponina, e o eletrocardiograma podem auxiliar no diagnóstico e prognóstico da lesão do miocárdio. **Considerações finais:** Algumas informações relevantes, a exemplo da taxa de cronificação, das alterações cardíacas e dos danos cardíacos irreversíveis que o SARS-CoV-2 pode causar ainda são obscuras, o que evidencia a necessidade da continuidade dos estudos voltados aos efeitos que o COVID-19 pode causar no sistema cardíaco humano, a fim de atenuar as complicações e sequelas que esse vírus pode gerar.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-COV-2. Sistema Cardiovascular. Patogênese.

1 INTRODUÇÃO

Muito se tem descrito e estudado sobre o envolvimento cardíaco em pacientes com a COVID-19. A descoberta de que o vírus utilizaria o receptor ACE2 para infectar as células humanas levou à preocupação de que na verdade a doença causada pelo SARS-CoV-2 fosse sistêmica, dada a quantidade de tecidos de órgãos do nosso corpo que possuem este receptor em sua superfície (CHEN *et al.,* 2020). Dentre estes órgãos, o coração é um dos que possui o receptor em grande quantidade.

Os mecanismos de lesão cardíaca causada pela COVID-19 ainda são discutíveis, mas parece haver um comprometimento multifatorial do coração, por diversos mecanismos. O próprio vírus parece causar lesão direta sobre o tecido cardíaco, além de alterações sistêmicas que repercutem no coração. De acordo com Chen et al. (2020), essas manifestações são especialmente

importantes em pacientes que já possuem fatores de risco cardiovasculares, como hipertensos e diabéticos.

O objetivo do presente trabalho é, portanto, discutir as manifestações cardíacas em pacientes com COVID-19, através de revisão de literatura. Serão abordados os possíveis aspectos fisiopatológicos da injúria cardíaca pelo SARS-CoV-2, bem como as manifestações clínicas e o seguimento a longo prazo desses pacientes.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica de literatura disponibilizada pela base de dados *Public Medline* (PUBMED) e pelo banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Na busca, foram utilizados os descritores de saúde (DECS) "Covid-19", "Sars-CoV-2" e "Cardiac system". No cruzamento das palavras foi usada a expressão booleana "AND", a qual indica conjunção de duas palavras. Os seguintes critérios de inclusão para a filtragem do conteúdo foram adotados: (a)artigos que tratem do tema central da pesquisa; (b) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português; (c) artigos completos e disponíveis na íntegra de forma gratuita; (d) artigos publicados nos anos de 2019 e 2020.

Para a seleção da pesquisa, usou-se filtros para título, resumo e assunto. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e seus dados foram dispostos em uma planilha por meio do *software Microsoft Office Excel*, a qual constam: nome do artigo, data de publicação, autores e revista ou jornal de publicação. O processo de síntese das informações foi realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma narrativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia

O Sars-cov-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar nas células hospedeiras e para ocasionar um mecanismo de patogênese. O ECA2, o qual é o único homólogo do ECA conhecido, está presente na forma solúvel de vários tecidos do corpo, a exemplo dos pulmões e do coração, e na forma de membrana na superfícies de células epiteliais e endoteliais. Essa enzima tem função de atuar na regulação do sistema renina-angiotensina (COHEN *et al.*, 2020).

No sistema renina-angiotensina, a angiotensina I (Ang I) é convertida em Ang II pelo ECA, a qual vai se ligar ao receptor de Ang II tipo 1 (AT1R), resultando em efeitos vasoconstrictores, pró-inflamatórios e pró-trombóticos. O ECA2, por sua vez, atua convertendo a Ang II em Ang-(1-7), o que resulta na redução de Ang II disponível para se ligar ao AT1R, dificultando os efeitos da ativação desse receptor. Ademais, o ECA2 atua também na Ang I, convertendo-a em uma forma inativa da angiotensina, a Ang-(1-9). Vale ressaltar que a Ang-(1-7) promove também vasodilatação e redução na inflamação e no estresse oxidativo, visto que essa angiotensina atua também no receptor. Mas, promovendo liberação de prostaglandina E2, bradicinina e óxido nítrico (COHEN *et al.*, 2020).

O Sars-cov-2 possui uma proteína, a proteína S, que consegue se ligar ao ECA2 e assim consegue adentrar nas células do corpo humano. Além de utilizar o ECA2 como entrada para as células, o vírus promove uma redução da expressão dessa enzima. Um menor número de ECA2 disponível indica um menor número de Ang-(1-7) formado, o que culmina em um acúmulo de Ang II. O Ang II, como já mencionado, atua no AT1R e promove efeitos vasoconstrictores, pró-inflamatórios e pró-trombóticos, o que promove lesões no sistema cardiovascular e, com o tempo, no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DATTA *et al.*, 2020). Além da atuação do Sars-cov-2 no ECA2, a patogênese do Covid-19 está, também, relacionada a outros

mecanismos envolvendo tempestade de citocinas, invasão direta do vírus no tecido cardíaco e hipóxia.

3.1.1 Tempestade de citocinas

A tempestade de citocinas é fenômeno oriundo de uma desregulação do padrão inflamatório, a qual fica marcada pela presença de figuras pró-inflamatórias que ocasionam uma ativação anormal e desproporcional da liberação de citocinas, resultando nesse fenômeno (VINCIGUERRA et al., 2020). Ao infectar o corpo humano, a presença do vírus estimula uma resposta imune imediata, em que monócitos e macrófagos intervêm ativando células inflamatórias para que elas liberem citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e o TNF-a, culminando na tempestade de citocinas, a qual ocasiona lesão em diversos tecidos do corpo, incluindo o tecido cardíaco (LI et al., 2020).

Um exemplo de danos ocasionados por esse fenômeno é a ocorrência de isquemia e hipóxia em tecidos periféricos, ocasionada pela atuação de citocinas como TNF-a, IL-1 e IL-6 em capilares. Além disso, no intuito de se melhorar a circulação periférica, o corpo irá aumentar a pulsação compensatória. Outro exemplo é que as citocinas podem interferir em diversas outras células, como linfócitos, plaquetas, leucócitos e células do endotélio vascular, para que eles secretem mediadores inflamatórios, culminando em um processo em que a circulação esteja em uma situação de baixa resistência e alto rendimento (LI et al., 2020).

3.1.2 Infiltração direta do SARS-CoV-2 no tecido cardíaco

O mecanismo direto do envolvimento cardíaco na pandemia de COVID-19 ainda está sob estudos. Atualmente, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem um cardiotropismo relevante, já que o seu receptor, ECA2, é bastante presente no tecido cardíaco. Relatos de autópsia de pacientes falecidos por SARS mostraram RNA viral no músculo cardíaco em 35% dos casos, sendo responsável, primordialmente, pela miocardite. Além do efeito da inflamação sistêmica, o envolvimento viral dos cardiomiócitos aparentam ser os principais responsáveis pela lesão cardíaca (HAFIANE, 2020).

A infecção viral direta pelo SARS-CoV-2 pode estar associado à redução de linfócitos T CD4 + e CD8 + causada por uma reação imune e/ou por infecção viral direta, o que aumenta a persistência do vírus com liberação de macrófagos e citocinas (TOMASONI et al., 2020). Na célula hospedeira miocárdica, o SARS-CoV-2 pode causar citotoxicidade direta via apoptose mediada por proteinase 3C, levando à complicações celulares como a resposta imunológica desregulada, interrupção dos mecanismos de tradução e, consequentemente, perda de homeostase celular e necrose miocítica.

As amostras de biópsia na miocardite demonstraram infiltração de células mononucleares nos miócitos cardíacos, causando dano focal ou difuso. Além disso, a invasão celular pelo SARS-CoV-2 pode desencadear um processo de hipoxemia, o que pode induzir níveis aumentados de cálcio intracelular, resultando em danos aos cardiomiócitos e eventual cardiomiopatia (SATTAR et al., 2020).

3.1.3 Hipóxia

Compreende-se, no momento, que a relação da COVID-19 e o sistema cardiovascular também decorre tanto pela infecção direta quanto pelo envolvimento indireto de hipoxemia induzida por pneumonia e por síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (AMIRFAKHRYAn *et. al.* 2020). Admite-se que a relação do novo vírus Sars-CoV-2 e a hipóxia cardíaca está atrelada aos receptores ECA-2 também presentes nas células endoteliais vasculares, visto que é por meio deste que o tropismo celular e a invasão viral direta é desencadeada, gerando-se quadro de instabilidade na perfusão pela artéria coronária devido à instabilidade da placa. Aliado a isso, quadros de isquemia por hipóxia no tecido cardíaco também podem ser resultado da resposta inflamatória grave na terceira fase da COVID-19 (BANDYOPADHYAY et. al. 2020).

Ademais, a hipóxia gerada também pode ter relação com possível manifestação de bradicardia transitória do seio. Cabe destacar que tal complicação também possui caráter multifatorial devido a consequência dos danos inflamatórios a células marca-passos cardíacas, geradas por

exacerbação da resposta pró-inflamatória de citocinas e/ou pelos medicamentos estimulantes desse problema (AMARATUNGA et. al. 2020).

3.2 Características clínicas

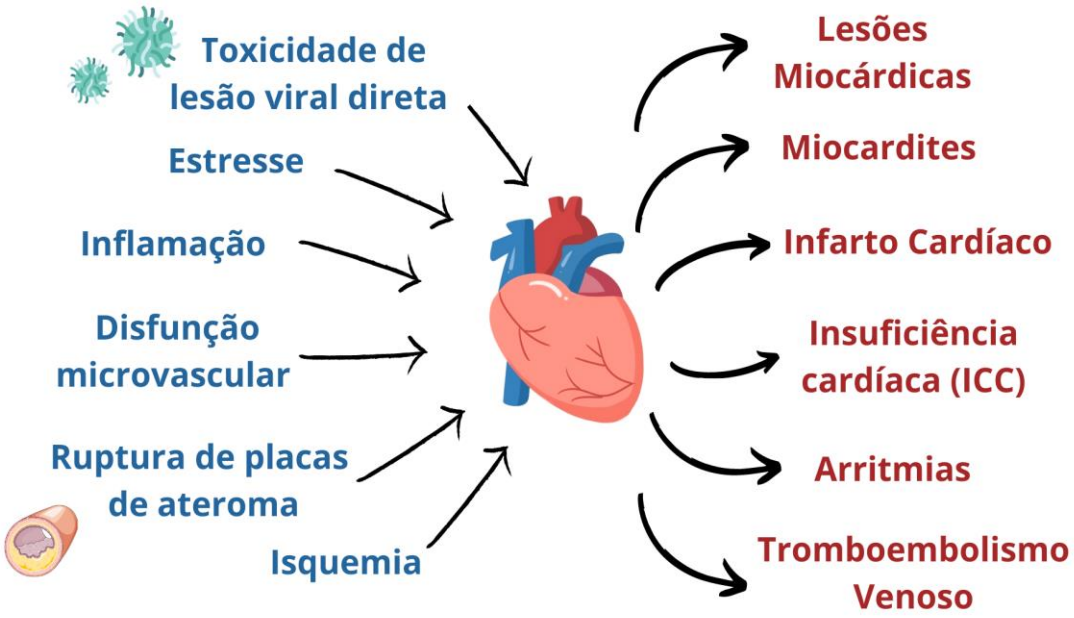
Os mecanismos de lesões cardíacas podem ser multifatoriais, incluindo isquemia, toxicidade de lesão viral direta, estresse, inflamação, disfunção microvascular, ou ainda ruptura de placas de ateroma. A lesão miocárdica direta pode levar a miocardite, esta hipótese foi levantada pela alta expressão de ACE2 no miocárdio, porém estudos de biópsias são necessárias para uma confirmação. As principais características da lesão miocárdica pelo SARS-CoV-2 são evidenciadas em estudos pela elevação da troponina I> 28 pg/mL, alterações no eletrocardiograma ou ecocardiograma (GENG, *et al.,* 2020).

A resposta imunológica exacerbada pode gerar um quadro de coagulação intravascular disseminada pela disfunção dos mecanismos de hemostasia podendo, também, gerar lesão miocárdica. Tal resposta inflamatória pode, por diversos fatores, levar ao rompimento de placas ateromatosas possibilitando uma síndrome coronariana aguda (ATRI, *et al.,* 2020).

Dentre as complicações no sistema cardiovascular (Figura 1) mostradas nos estudo estão: as lesões miocárdicas, miocardites, infarto cardíaco, insuficiência cardíaca (ICC), arritmias e tromboembolismo venoso. A lesão miocárdica e miocardite com elevação da troponina, provavelmente ocorre devido ao aumento do estresse fisiológico cardíaco, hipóxia ou lesão direta do miocárdio. Como já supracitado, o infarto pode ser gerado pelo desprendimento de placa advindo da resposta inflamatória e da hipercoagulação, estes últimos também aumentam o risco de tromboembolismo venoso. A ICC aguda também foi bastante vista nestes pacientes, todavia, fica a dúvida para mais estudos se esta ocorre pela lesão viral ou por doença cardíaca preexistente. As arritmias são frequentes nesses

pacientes, resultante de múltiplas causas simultâneas tais como hipoperfusão, febre, hipóxia, ansiedade dentre outros (LONG, *et al.,* 2020).

Figura 1 - Mecanismos de lesão cardíaca da COVID-19 (cor azul) e complicações (cor vermelha)



Fonte: (LONG, *et al.,* 2020).

3.2.1 Arritmias

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, arritmias são alterações na frequência e no ritmo cardíaco. Neste viés, o coração pode apresentar um batimento mais lento, caracterizando uma bradicardia, mais rápido uma taquicardia ou ainda um ritmo irregular.

Estudos mostraram que pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes têm mais chances de apresentar complicações na COVID-19, principalmente ligadas ao sistema cardíaco, tais como arritmias malignas, incluindo taquicardia, fibrilação ventricular, coagulopatia aguda e lesão renal aguda (GUO *et al.*, 2020).

BHATLA *et al.* (2020) sugerem que a incidência de paradas cardíacas e arritmias em pacientes com COVID-19 corresponde à gravidade da doença e não a única consequência da infecção viral. Isto posto, neste estudo, os

pacientes em UTIs, ou seja, com quadro mais grave, e que apresentavam complicações cardíacas, 53 tiveram quadro relacionado à arritmia. Destes, 9 tiveram parada cardíaca, 25 casos de fibrilação atrial, 9 bradiarritmias significativas e 10 casos de taquicardia ventricular não sustentada.

3.2.2 Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca mostra-se ainda como uma das possíveis complicações causadas por COVID-19, com um achado relativamente comum e se apresentando como um dos casos de pior prognóstico. Em um dos relatórios recentes de um hospital chinês, foi constatado que 23% dos pacientes com a infecção viral tiveram a IC como resultado. Aproximadamente 52% dos não sobreviventes tiveram IC enquanto que dos sobreviventes 12% tiveram. A evidência encontrada dentre tais pacientes com lesão no miocárdio foi o aumento nos níveis de troponina cardíaca I de alta sensibilidade (cTnI) (> 28 pg/mL), encontrada em 5 dos 41 dos primeiros pacientes diagnosticados (KUNAL *et al.*, 2020). Ademais, pacientes com insuficiência cardíaca tiveram menor probabilidade de sobreviver à hospitalização se comparado aos que não têm a enfermidade (51,9% vs 11,7%).

Em outro estudo com corte de 799 pacientes, a IC foi identificada como complicação em 49% dos pacientes que morreram *vs* 3% naqueles que se recuperaram. Essa população teve a prevalência inicial de IC menor que 1%, indicando que a maioria dos casos ocorreu devido a complicações provindos do COVID-19 e não devido ao agravamento da IC prévia. Com relação à epidemiologia, foi observado que a maioria dos paciente com IC e COVID-19 são do sexo masculino (HARIKRISHNAN *et al.,* 2020).

Uma das hipóteses levantadas para o acometimento de insuficiência cardíaca em pacientes afetados pelo SARS-CoV-2 é a ação de infecção direta de cardiomiócitos (CMCs) durante a fase crítica, levando ao desenvolvimento de miocardite. Segundo tal suposição, o sistema imunológico superativado contribui para o dano cardíaco causada pelo SARS-CoV-2, situação já relatada anteriormente nos casos de SARS-CoV e

MERS. Os danos nos cardiomiócitos com sua morte, por sua vez, liberam mecanismos pró-inflamatórios que descontrolam o espiral e promovem ainda mais a perda de cardiomiócitos (GROß et al., 2020; DAVIS et al., 2020).

Qualquer dos mecanismos que causa lesão cardíaca pode levar à insuficiência cardíaca. Temos como exemplo a disfunção microvascular intensa que contribui para a disfunção ventricular. A lesão se torna evidente geralmente na segunda semana da doença e se manifesta com alterações no ECG, elevação da troponina, disfunção ventricular ou arritmias. Além disso, o estresse hemodinâmico e o ambiente inflamatório também contribuem para a piora de uma insuficiência cardíaca pré-existente (HARIKRISHNAN *et al.*, 2020).

Um dos mecanismos inflamatórios causados pelo COVID-19 envolve o bloqueio da ação da ECA2 em transformar a angiotensina II em angiotensina 1-7. Com isso, há o aumento do estímulo da angio II e reação hiper inflamatória deletéria. No caso dos pacientes com IC é ainda mais grave, uma vez que o ECA2 aparece em número aumentado nesses pacientes, agravando o quadro inflamatório (TOMASONI et al., 2020). A expressão de ECA2 é regulada positivamente em corações humanos lesionados, o que sugere uma maior infecção e portanto maior mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (GUZIK, 2020).

É importante destacar também os casos de insuficiência cardíaca (IC) prévia à infecção por COVID-19. Nesses pacientes o quadro pode se apresentar ainda mais grave, com disfunção diastólica e pressões diastólicas finais cronicamente elevadas, o que pode levar ao desenvolvimento de vazamento capilar ou exacerbar a clínica de IC no cenário de maior impulso simpático ou administração de fluido.

A apresentação precoce com nova disfunção sistólica (elevação precoce de troponina), possivelmente relacionada à miocardite ou estresse cardiomiopático, é sinal típico de pacientes previamente cardiopatas que contraem SARS-CoV-2. Vale ressaltar que pode haver uma descompensação posterior que acompanha a inflamação causada pela tempestade de citocinas. Para esses pacientes é incentivado o manejo com diurese e terapia

direcionada com uso contínuo de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores da angiotensina de receptor-neprilisina (ARNI) na ausência de contra-indicações agudas (hipotensão, lesão renal aguda).

No caso da insuficiência cardíaca há a apresentação principalmente de dispnéia, palpitações e fadiga, quadro comum também para os pacientes sintomatológicos de COVID-19, o que pode complicar o diagnóstico diferencial entre as duas doenças (KUNAL *et al.,* 2020). Dentre os exames laboratoriais, a insuficiência cardíaca é demonstrada com aumento dos níveis plasmáticos de troponina, que ocorre em pelo menos 10% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 com porcentagens mais altas de 25-35%, quando pacientes gravemente doentes ou com doença cardíaca concomitante (TOMASONI *et al.,* 2020). Outros estudos indicam ainda a ocorrência da liberação da troponina no início da doença em 8 a 28% dos pacientes, evidenciando, mais uma vez, lesão ou estresse cardíaco provindo da infecção viral (Liu, et *al.,* 2020). Foi observado também que a maioria dos pacientes com IC apresentaram linfopenia e altos níveis de PCR (HARIKRISHNAN *et al.,* 2020). A ecocardiografia transtorácica (ETT) é a investigação de escolha, dentre os exames de imagem, em pacientes com COVID-19 e com alta suspeita clínica de insuficiência cardíaca (DAVIS *et al.,* 2020).

3.3 Biomarcadores de lesão miocárdica na COVID-19

Os principais biomarcadores estudados para o prognóstico da COVID-19 são o dímero D, N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP), creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH) e, principalmente, a troponina cardíaca. Níveis elevados de troponina foram observados em muitos pacientes com COVID-19, com diferenças significativas entre os que morreram e os que sobreviveram, sendo que os níveis de troponina cardíaca aumentaram em 8% a 12% dos casos mais leves de COVID-19, enquanto que em pacientes graves a sua porcentagem aumentou

de 23% a 33%. Outrossim, houve um aumento adicional nos pacientes com doenças concomitantes, em principal as cardiopatias (TOMASONI *et al.,* 2020).

A troponina pode ser considerado um ótimo biomarcador para o prognóstico, pois pouco se eleva em casos leves, enquanto em casos graves costuma se elevar exponencialmente. Além da troponina, os níveis de dímero D também foram maiores nos não sobreviventes. Alguns estudos também notaram níveis mais altos de proteína C reativa, mioglobina e ferritina sérica em pacientes que morreram, marcadores que estão relacionados ao processo inflamatório (GUPTA *et al.,* 2020). Quanto ao NT-proBNP, não há estudos enfatizando a eficácia no prognóstico deste biomarcador, entretanto, sabe-se que o proBNP está associado a uma maior necessidade de cuidados na UTI (GUZIK *et al.,* 2020).

Um aumento e/ou queda destes biomarcadores, incluindo a troponina, é insuficiente para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM). Para o diagnóstico de lesão cardíaca, além dos biomarcadores, é recomendado realizar processos tais como: investigação clínica, exame físico, anamnese detalhada, eletrocardiograma e ecocardiograma, monitoramento do ritmo cardíaco, entre outros. Por isso, a recomendação do *American College of Cardiology* é que a dosagem dos biomarcadores só seja feita nos pacientes com a doença se houver sinais ou sintomas indicativos de síndrome coronariana aguda (SCA) (DAVIS *et al.,* 2020).

3.4 Seguimento dos pacientes com manifestações cardíacas da COVID-19

Ainda não se sabe quais as taxas de cronificação das alterações cardíacas da COVID-19, ou mesmo se elas realmente podem levar a danos cardíacos irreversíveis, de toda forma sugere-se a avaliação periódica do paciente, a cada 1 a 3 meses (GUZIK et *al.*, 2020). Nestas avaliações periódicas é recomendado que seja realizada toda a propedêutica clínica do paciente, bem como solicitação de eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, ou, se disponível, ressonância magnética cardíaca. Caso o paciente se apresente

ainda com alterações cardíacas sugestivas de doença crônica, recomenda-se tratamento para evitar evolução para insuficiência cardíaca.

É possível esperar complicações cardiovasculares crônicas nos pacientes com COVID-19 se comparado com os pacientes que tiveram a SARS, outra doença causada por um Coronavírus. Segundo Bandyopadhyay *et al.* (2020), parte considerável dos pacientes que tiveram SARS desenvolveram, a longo prazo, dislipidemia e distúrbios do metabolismo da glicose, o que eleva o seu risco cardiovascular. Além disso, é elevada a prevalência de distúrbios psiquiátricos em pacientes que se recuperaram da SARS, o que tem associação com síndrome de fadiga crônica e, por consequência, também elevação do risco cardiovascular. Desta forma, os pacientes que se recuperam da COVID-19 necessitarão de cuidado a longo prazo, o que se torna um desafio para o sistema de saúde, especialmente no Brasil.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado neste trabalho ressalta o potencial destrutivo do SARS-CoV-2 ao sistema cardíaco, por meio da entrada com ECA2 abundante no miocárdio, acarretando mecanismos fisiopatológicos como a tempestade de citocinas e a hipóxia tecidual. Nesse contexto, é desenvolvido um quadro clínico por meio da doença caracterizado por sintomatologias com elevação da troponina e alterações no eletrocardiograma ou na ecografia resultando em arritmias e insuficiência cardíaca. Foi verificado ainda que algumas informações relevantes, a exemplo da taxa de cronificação, das alterações cardíacas e dos danos cardíacos irreversíveis que o SARS-CoV-2 pode causar ainda são obscuras, o que evidencia a necessidade da continuidade dos estudos voltados aos efeitos que o COVID-19 no sistema cardíaco humano, a fim de atenuar as complicações e sequelas que esse vírus pode gerar.

REFERÊNCIAS

A AMARATUNGA, Eluwana et al. Bradycardia in Patients With COVID-19: a calm before the storm?. **Cureus,** [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-8, 13 jun. 2020. Cureus, Inc..Disponível: https://www.cureus.com/articles/34085-bradycardia-in-patients-with-covid-19-a-calm-before-the-storm. Acesso em: 03 dez. 2020.

Amirfakhryan H, Safari F. Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement [published online ahead of print, 2020 Jun 6]. **Hellenic J Cardiol.** 2020;S1109-9666(20)30096-8. doi:10.1016/j.hjc.2020.05.007. Disponível: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1109966620300968. Acesso em: 03 dez. 2020.

ATRI, Deepak; SIDDIQI, Hasan K.; LANG, Joshua P.; NAUFFAL, Victor; MORROW, David A.; BOHULA, Erin A.. COVID-19 for the Cardiologist. **Jacc: Basic to Translational Science**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 518-536, maio 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002. Acesso em: 24 jul. 2020.

BANDYOPADHYAY, Dhrubajyoti *et al.* COVID-19 Pandemic: cardiovascular complications and future implications. A**merican Journal Of Cardiovascular Drugs**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-14, 23 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s40256-020-00420-2. Acesso em: 24 jul. 2020..

BHATLA, Anjali et al. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias. **Heart Rhythm**, 2020 . Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527120305944 Acesso em: 24 jul. 2020.

BRASIL. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. ARRITMIAS CARDÍACAS: portal prevenção. Portal Prevenção. Disponível em: http://prevencao.cardiol.br/doencas/arritmia-cardiaca.asp. Acesso em: 24 jul. 2020.

CHEN, Chen *et al.* Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal Of Molecular And Cellular Cardiology**, [S.L.], v. 145, n. 1, p. 25-29, ago. 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.06.002. Acesso em: 24 jul. 2020.

CHEN, Qingxing *et al.* Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID -19. **Clinical Cardiology**, [S.L.], v. 43, n. 7, p. 796-802, 20 jun. 2020. Wiley. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/clc.23384. Acesso em: 24 jul. 2020.

COHEN, Jordana B. *et al*. Relationship Between ACE2 and Other Components of the Renin-Angiotensin System. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 44, p. 1-5, 26 jun. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11906-020-01048-y. Acesso em: 24 jul. 2020.

DATTA, Prasun K. *et al*. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and

implications for therapy. **Theranostics**, ano 2020, v. 10, n. 16, p. 7448-7464, 12 jun. 2020. doi: 10.7150/thno.48076. Disponível em: https://www.thno.org/v10p7448.htm. Acesso em: 24 jul. 2020.

DAVIS, Gershan K. *et al.* SARS-CoV-2 pandemic and the cardiovascular system: What the non-cardiologist needs to know. **Clinical Medicine**, 2020.

GENG, Yong-Jian; WEI, Zhi-Yao; QIAN, Hai-Yan; HUANG, Ji; LODATO, Robert; CASTRIOTTA, Richard J.. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. **Cardiovascular Pathology**, [S.L.], v. 47, p. 107228, jul. 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107228. Acesso em: 24 jul. 2020.

GUO, Tao; FAN, Yongzhen; CHEN, Ming; WU, Xiaoyan; ZHANG, Lin; HE, Tao; WANG, Hairong; WAN, Jing; WANG, Xinghuan; LU, Zhibing. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Jama Cardiology**, [S.L.], v. 5, n. 7, p. 811, 1 jul. 2020. American Medical Association (AMA). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017. Acesso em: 24 jul. 2020.

GUPTA, Mohit D. et al. Coronavirus disease 2019 and the cardiovascular system: Impacts and implications. **Indian Heart Journal**, v. 72, n. 1, p. 1, 2020.

GUZIK, Tomasz J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. **Cardiovascular research**, 2020.

HAFIANE, Anouar. SARS-CoV-2 and the cardiovascular system. **Clinica Chimica Acta**, 2020.

LI, Lin *et al*. Changes of Laboratory Cardiac Markers and Mechanisms of Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019. **Hindawi**, p. 1-7, 27 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2020/7413673. Acesso em: 24 jul. 2020.

LONG, Brit; BRADY, William J.; KOYFMAN, Alex; GOTTLIEB, Michael. Cardiovascular complications in COVID-19. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1504-1507, jul. 2020. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048. Acesso em: 24 jul. 2020.

SATTAR, Yasar *et al.* COVID-19 Cardiovascular Epidemiology, Cellular Pathogenesis, Clinical Manifestations and Management. **IJC Heart & Vasculature**, p. 100589, 2020.

TOMASONI, Daniela et al. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. **European journal of heart failure**, 2020.

VINCIGUERRA, Mattia *et al*. Atherosclerosis as Pathogenetic Substrate for Sars-Cov2 Cytokine Storm. **Journal of Clinical Medicine**, ano 2020, v. 9, n. 2095, p. 1-11, 3 jul. 2020. doi:10.3390/jcm9072095. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32635302/. Acesso em: 03 dez. 2020.

CAPÍTULO 6

O SISTEMA NERVOSO NA COVID-19

Larissa Rodrigues Mota
http://lattes.cnpq.br/8010460177490449

Ramierson Macedo Lima
http://lattes.cnpq.br/2213711785454921

RESUMO

Introdução: Os primeiros casos do novo coronavirus Sars-cov-2 ocorreram em dezembro de 2019 em Wuhan, na China. A doença causada por esse vírus foi denominada de COVID-19 e possui principalmente acometimento do sistema respiratório, com os pacientes apresentando sintomas como tosse seca e dispnéia e podendo em estágios mais graves evoluírem à Síndrome Respiratória Aguda Grave. Entretanto, o Sars-cov-2 pode afetar também outros sistemas, incluindo o Sistema Nervoso, no qual os pacientes podem apresentar como manifestações desde anosmia até um AVC. O presente estudo teve por objetivo compreender os mecanismos fisiopatológicos do vírus no sistema nervoso e suas manifestações clínicas. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura por meio da base de dados *Public Medline* (PUBMED) e do portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) durante o mês de Junho de 2020. Utilizaram-se as palavras "Covid-19", "Sars-cov-2" e "Nervous system" como descritores ao se realizar a pesquisa. Ademais, foi utilizado o programa *Microsoft Office Excel* para colocar os dados encontrados sob forma de planilha contendo o nome dos artigos, os autores, a data de publicação e o título do jornal ou revista de publicação. **Resultados e discussão:** O Sars-cov-2 age nas células humanas por meio da ligação ao ECA-2, o qual está presente em diversas células do corpo humano incluindo as do Sistema Nervoso. Existem duas possíveis vias pelos quais o vírus pode ter acesso ao SNC: a via olfatória-hematogênica e a via transneuronal periférica. As manifestações neurológicas da doença são possivelmente ocasionadas devido a uma resposta imunológica tanto do próprio SNC quanto de origem

de outros sistemas. No que se refere às manifestações clínicas, é comum alguns pacientes apresentarem um quadro de anosmia. Além disso, alguns pacientes em estados mais graves da doença podem apresentar quadros de delirium, AVC, lesões desmielinizantes e encefalopatia necrosante aguda. **Considerações finais:** O Sars-cov-2 tem um potencial neuropatológico e pacientes podem apresentar um quadro neurológico bastante variado, desde manifestações mais simples até doenças graves e raras. Diante disso, é necessário que a comunidade científica continue suas investigações a respeito dessa doença e dos seus acometimentos no sistema nervoso, para que sejam feitas melhores estratégias de abordagem dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Sars-cov-2. Sistema nervoso.

1 INTRODUÇÃO

Em Dezembro de 2019, em Wuhan, na China, ocorreram os primeiros casos de uma pneumonia relacionada a um novo tipo de coronavírus. Devido a sua semelhança a outro coronavírus de mesmo gênero denominado de Sars-cov-1, esse vírus foi nomeado de Sars-cov-2 e a doença a qual ele causa foi denominada de COVID-19 (ZHANG et al., 2020). Devido a sua rápida disseminação, logo esse vírus passou a contaminar uma grande quantidade de indivíduos em todo o mundo e a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia do COVID-19 (UNA-SUS, 2020).

O Sars-cov-2 é transmitido por meio de gotículas respiratórias e tem como principal fonte de infecção os indivíduos infectados. É importante ressaltar que os indivíduos assintomáticos também podem transmitir o vírus (ZHANG et al, 2020). O COVID-19 é uma doença que possui um período de incubação de média de 5,2 dias e os pacientes dessa doença apresentam um quadro clínico associado principalmente com o acometimento do sistema respiratório, apresentando sintomas como tosse seca, dispnéia, escarro, coriza e congestão nasal. Além disso, nos casos mais graves da doença, o paciente

pode desenvolver a Síndrome Respiratória Aguda Grave (MADABHAVI et al., 2020).

Além do sistema respiratório, o Sars-cov-2 consegue infectar diversos outros sistemas do corpo humano, a exemplo dos sistemas cardiovascular, digestório e nervoso. Com relação ao sistema nervoso, alguns pacientes já apresentaram diversas manifestações neurológicas que abrangem desde quadros mais simples como cefaléia e anosmia (perda do olfato), até manifestações mais graves como Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Encefalopatia Necrosante Aguda. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi investigar por meio da literatura a relação do COVID-19 com o sistema nervoso, para que seja possível entender como o vírus consegue ter acesso ao Sistema Nervoso Central (SNC) e os mecanismos de fisiopatologia do vírus, assim como compreender algumas manifestações clínicas neurológicas que podem ser apresentadas quando o Sars-cov-2 invadir esse sistema.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de bibliografia mediante a literatura disponibilizada pela base de dados *Public Medline* (PUBMED) e pelo banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram "Covid-19", "Sars-cov-2" e "Nervous system". Ao se cruzar as palavras, utilizou-se a função "AND", a qual indica a combinação de dois descritores.

Os cirtérios de inclusão utilizados foram: (a) Artigos que abordem o tema central da pesquisa; (b) Artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) Artigos publicados com idioma em inglês, espanhol ou português; (d) Artigos publicados nos anos de 2019 e 2020. A seleção e análise dos artigos ocorreu durante o mês de junho de 2020.

Pesquisou-se os artigos por meio do uso dos filtros no assunto, título e resumo dos artigos encontrados. Os dados dos artigos foram colocados em uma planilha por meio do programa Microsoft Office Excel. Os dados dispostos na planilha foram: nome do artigo, data de publicação, autores e revista ou jornal de publicação. Foi realizada, então, uma leitura integral de cada artigo

e foram escolhidos aqueles que mais se relacionavam com a pesquisa para compor as referências bibliográficas dessa pesquisa. Os artigos selecionados então foram analisados um por um novamente e seus dados estão expostos nessa pesquisa de forma dissertativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia

O Sars-cov-2, de forma semelhante ao Sars-cov-1, atua se ligando a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2), a qual está presente principalmente nas células do trato respiratório, porém também pode ser encontrado em células de outros sistemas, incluindo o SNC. O vírus, por meio da sua proteína S, liga-se ao ECA-2 e, além de conseguir entrar e promover sua replicação, ele promove uma regulação negativa da expressão dela (IROEGBU et al., 2020).

A ECA-2 atua clivando a Angiotensina 2 (Ang 2) para produzir a Angiotensina 1-7. A Ang 2 é um produto do sistema renina-angiotensina que se acumulado, ela age sobre os receptores de Angiotensina II Tipo 1a (AT1a) para ocasionar lesões pulmonares graves. O Sars-cov-2, ao se ligar ao ECA-2, promove a redução de sua expressão, o que ocasiona uma desregulação do sistema renina-angiotensina, culminando no acúmulo de Ang 2 e, consequentemente, uma lesão pulmonar (IROEGBU et al., 2020).

Especula-se que as manifestações neurológicas do COVID-19 são oriunda devido a um mecanismo relacionado a uma via imune. O aspecto imunológico é algo bastante relevante no COVID-19, visto que em pacientes com essa doença, já foi encontrado níveis elevados de proteína C reativa e linfopenia. Além disso, alguns pacientes com COVID-19 com sintomas neurológicos apresentaram uma menor contagem de plaquetas e um menor nível de linfócitos quando comparados com os pacientes que não apresentaram esse tipo de sintomas (KWONG et al., 2020). Ademais, os sintomas neurológicos poderiam ser ocasionados pelas citocinas oriundas de

uma resposta imune da invasão fora do SNC, visto que elas poderiam ocasionar respostas neuro-inflamatórias, o que poderia possibilitar a interrupção da neurotransmissão e a transmigração de células imunes periféricas para o SNC (TROYER et al., 2020).

Além do mecanismo relacionado a uma resposta imune, o dano no sistema nervoso pode ser ocasionado, em pacientes com pneumonia grave secundária a infecção por Sars-cov-2, devido a uma injúria por hipóxia, a qual seria resultado de uma insuficiência respiratória. Sabe-se que a hipóxia sistêmica crônica causa danos ao cérebro e que quando o estado de hipóxia está relacionado a vasodilatação periférica, metabolismo anaeróbico, hipercapnia e acúmulos de metabólitos tóxicos, pode-se ocasionar edema cerebral e inchaço neural que culminam em lesão cerebral.

Ademais, acredita-se que os danos no sistema nervoso pelo Covid-19, podem ser ocasionados, também, devido a uma lesão cerebrovascular. O Sars-cov-2 ao se ligar aos receptores de ECA-2 dos vasos sanguíneos, ocasiona em um aumento da pressão luminal, incluindo dos vasos cerebrais, o que pode culminar em uma hemorragia intracerebral (AZIM et al., 2020). Apesar de o Sars-cov-2 ser encontrado principalmente no sistema respiratório, ele também já foi encontrado no sistema nervoso, o que levou ao estudo das vias de neuro-invasão que esse vírus utiliza.

3.2 Vias de neuro-invasão

Ainda não se sabe exatamente como o Sars-cov-2 consegue infectar o sistema nervoso. Entretanto, tem-se sugerido algumas hipóteses de vias pelas quais esse vírus poderia utilizar. Dentre elas, as principais hipóteses são a da via olfatória-hematogênica e a da via transe-uronal.

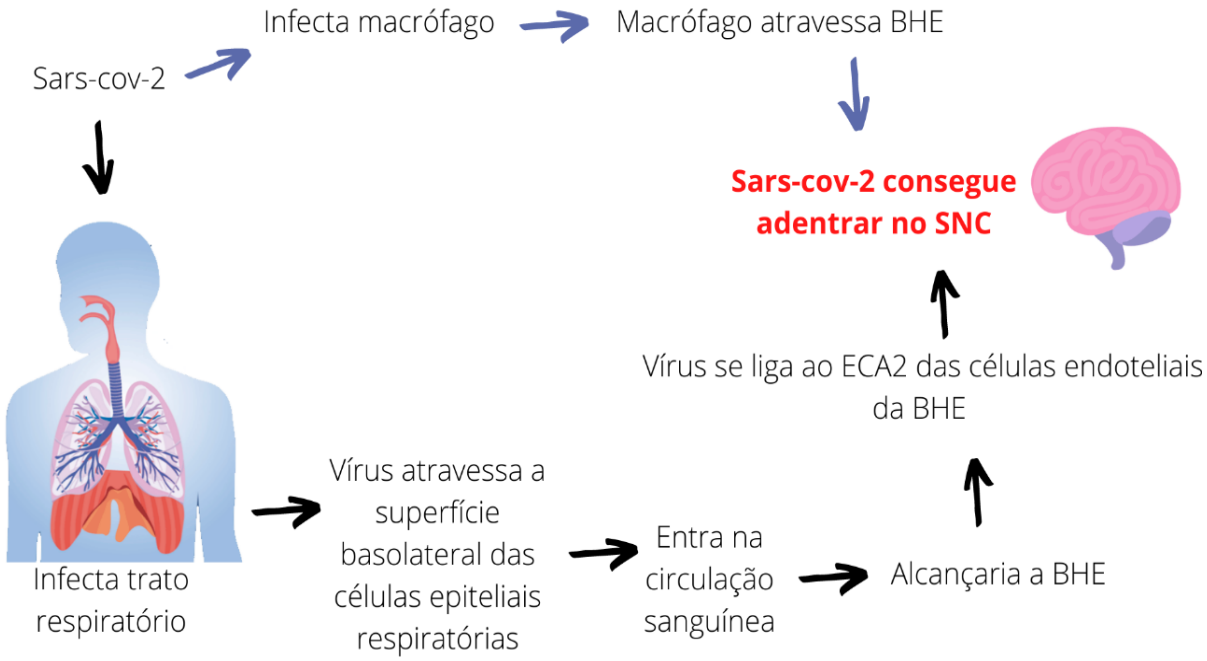
3.2.1 Via olfatória-hematogênica

Essa via tem sido proposta como uma das rotas que o Sars-cov-2 utiliza para ter acesso ao SNC, pois vírus bastante semelhantes a ele, HCoV-OC43 e Sars-cov-1, conseguiram infectar o trato respiratório e serem neuro-invasivos

em camundongos. Além disso, outras cepas de CoV, a exemplo do Sars-cov-34, são neuro-invasivos tanto em camundongo como em humanos.

Os coronavírus humanos se espalham e alcançam o SNC, pois ao atingirem as vias aéreas, eles seriam capaz de transpor a superfície basolateral das células epiteliais, conseguindo chegar na circulação sanguínea, e então se dispersariam para outros tecidos (IROEGBU et al., 2020). Por meio dessa disseminação, o vírus conseguiria chegar nas células endoteliais da barreira hematoencefálica (BHE) e infectá-las, o que permitiria o acesso direto para o SNC (Figura 1). O vírus poderia se ligar às células endoteliais da BHE por meio dos receptores de ACE2 ou de CD209L (SEPEHRINEZHAD et al., 2020). Além disso, o vírus poderia infectar macrófagos e por meio deles atravessar a BHE (ZHOU et al., 2020).

Figura 1 - Esquematização do Sars-cov-2 por meio da via olfatória-hematogênica atravessando a barreira hematoencefálica (BHE) e assim alcançando o Sistema Nervoso Central (SNC)



3.2.2 Via transneuronal periférica

Essa via propõem que o vírus infectaria neurônios periféricos e utilizaria o transporte axonal para conseguir adentrar no SNC. O Sars-cov-2 então entraria no SNC por via nervos olfatórios, tendo em vista que os neurônios que compõem esses nervos projetam seus dendritos na cavidade nasal e tem seus axônios estendidos através da lâmina cribiforme até o bulbo olfatório (ZHOU et al., 2020).

Outros cepas pertencentes a família dos coronavírus já foram registradas como capazes de utilizar o transporte axonal retrógado para acessar o SNC. Um exemplo é o HCoVOC43, o qual, em camundongo suscetíveis, consegue utilizar esse transporte axonal para invadir o SNC (IROEGBU *et al.*, 2020). Outra evidência que apoia a possibilidade do vírus invadir o SNC via nervo olfatório é o fato de que alguns pacientes com COVID-19 desenvolveram hiposmia (diminuição do olfato) e anosmia (perda do olfato), além de que em alguns desses pacientes o vírus foi identificado no bulbo olfatório e no epitélio nasal (AZIM *et al*., 2020).

3.3 Características clínicas

3.3.1 Anosmia

Esse sintoma é bastante comum entre os pacientes com Covid-19 e esse sintoma sugere que o vírus tem um potencial neurotrópico e que ele invadiria o nervo olfatório e assim conseguiria adentrar no cérebro (ROMÁN et al., 2020). É proposto que anosmia é uma consequência do dano que o vírus ocasiona no neuroepitélio olfativo, tendo em vista que foram encontradas alterações em biópsias humanas, a exemplo da presença de neuroepitélio olfativo desordenado ou até mesmo a ausência dele (LE BOM e HOROI, 2020).

Gilani et al. (2020) relataram 8 casos de pacientes, com faixa etária entre 22 e 44 anos, que apresentaram perda do olfato (anosmia), dos quais 5 foram confirmados positivos por meio de exames para Covid-19, enquanto os outros 3 não foram testados. Ademais, os pacientes tiveram a perda de olfato completa, porém eles não apresntavam sintomas respiratórios.

3.3.2 Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Pacientes graves de COVID-19 apresentam riscos de sofrerem doenças cerebrovasculares como o AVC isquêmico. Especula-se que isso ocorre, pois esses pacientes apresentam uma perturbação no sistema de coagulação, possivelmente ocasionada pelos mediadores inflamatórios que regulariam negativamente os mecanismos anticoagulantes naturais, o que tornaria os pacientes em estágios mais graves predispostos a formar coágulos. Devido a isso, a possibilidade de se administrar medicamentos anticoagulantes nesses pacientes é discutida, com o intuito de reduzir o risco de tromboembolismo (NIAKZAR et al., 2020). Pacientes idosos com infecção grave por Sars-cov-2 e que apresentam fatores de riscos vasculares, como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes mellitus, apresentam maiores chances de sofrerem AVC isquêmico (ROMÁN et al., 2020).

Avula et al. (2020) relataram 4 casos de pacientes que apresentaram AVC isquêmico em estágio inicial confirmado por exame radiográfico com infecção concomitante por Sars-cov-2 diagnosticada por exame de Cadeia de Reação de Polimerase (PCR). Todos os 4 pacientes tinham idade entre 73 e 88 anos, sendo somente 1 deles do sexo masculino, e todos apresentavam fatores de risco vasculares como HAS. Tunc et al. (2020) também relataram 4 casos de pacientes positivos para COVID-19 que apresentaram AVC isquêmico. Esses pacientes tinham idades entre 45 e 77 anos, 3 deles apresentavam histórico de hipertensão e nenhum deles apresentava uma infecção severa por COVID-19.

3.3.3 Encefalopatia Necrosante Aguda

A encefalopatia necrosante aguda é uma doença neurodegenerativa rara que devido a uma liberação descontrolada de citocinas durante uma infecção viral, como a influenza, ocasiona uma ruptura da BHE sem que esta seja invadida diretamente pelo vírus. Isso ocasiona diversas áreas de necrose e edema no SNC (NIAKZAR et al., 2020).

Dixon et al. (2020) relataram um caso de uma paciente de 59 anos que sofreu uma encefalopatia necrosante aguda hemorrágica que ele presume

que esteja relacionado com a infecção por Sars-cov-2. A paciente apresentou lesões hemorrágicas relativamente simétricas nos núcleos talâmicos e nas amígdalas, com um certo envolvimento também da ponte, medula, estriado e regiões perirolandianas subcorticais, esses dois últimos em menor dimensão. A paciente apresentava anemia aplásica com trombocitopenia grave, o que colaborou com a ocorrência da hemorragia na encefalopatia. Vale ressaltar que não é provável que a anemia dessa paciente tenha ocasionado o comprometimento da resposta imune, visto que antes dela contrair o COVID-19, ela não era linfopênica.

3.3.4 Lesões Desmielinizantes

Zanin et al. (2020) reportaram o caso de uma paciente com COVID-19 de 54 anos que apresentou lesões desmielinizantes. Essa paciente revelou sintomas que caracterizavam comprometimento neurológico como anosmia e disgeusia nos estágios iniciais da doença e posteriormente ela apresentou convulsões, as quais foram complicações do quadro da doença, resultante de uma encefalite ocasionada pelo Sars-cov-2. Ao se realizar uma Ressonância Magnética(RM) da coluna e do cérebro dessa paciente, foram encontradas essas lesões desmielinizantes recém-formadas. A paciente tinha um histórico de uma cirurgia realizada há 20 anos para tratar um aneurisma de artéria comunicante, porém como ela fazia após essa cirurgia acompanhamento por RM dos seus controles cerebrais e os resultados obtidos eram normais, esse fator foi excluído como causa. A infecção por Sars-cov-2 foi especulada como causa após o descarte de outras possíveis origens como infecções bacterianas, esclerose múltipla e encefalita viral.

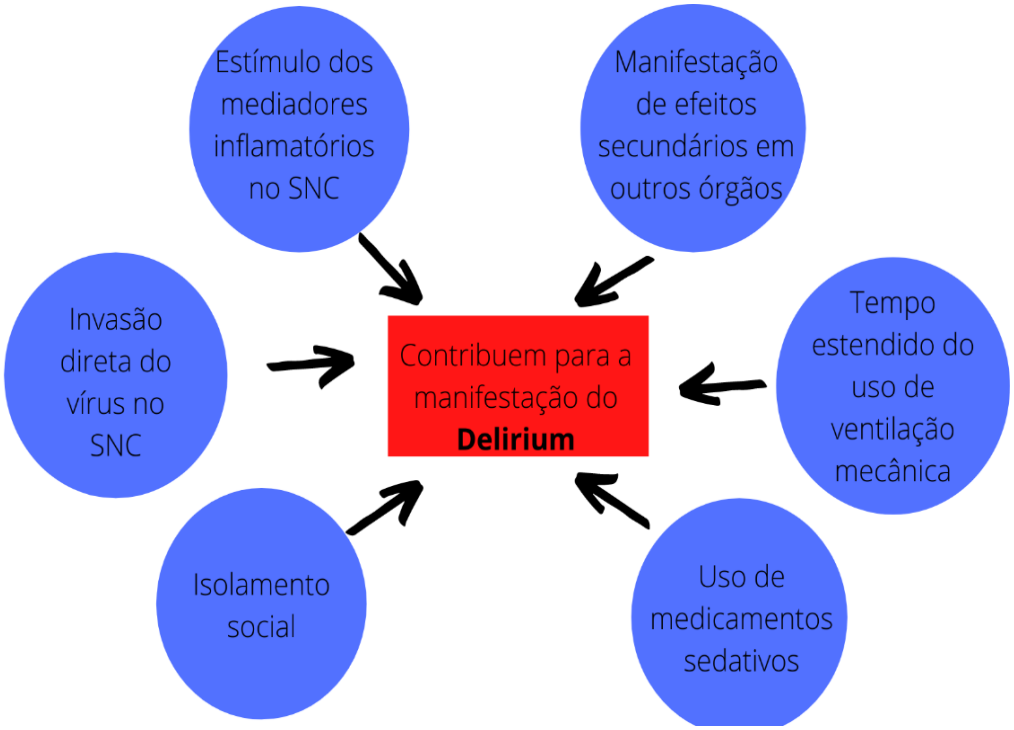
Em outro estudo, Brun et al. (2020) relataram o caso de uma paciente de 54 anos que apresentou lesões cerebrais por Sars-cov-2 que indicaram desmielinização. Essa paciente foi para o hospital devido a problemas respiratórios e ao ser internada a paciente se encontrava taquipnéica, pois sua frequência respiratória encontrava-se aumentada (35 a 40 irpm) e com saturação de oxigênio de 75%. Em relação ao quadro neurológico no momento da admissão, o seu escore da Escala de Coma de Glasgow (GSC)

era de 14 com estado mental alterado, entretanto ela não possuía déficit neurológico focal. Por meio de um exame de teste de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) a paciente foi confirmada positiva para Sars-cov-2. Verificou-se também que o Líquido Cefalorraquidiano estava hemorrágico devido a uma punção lombar traumática, porém ele não apresentava mais nenhuma anormalidade. Além disso, a paciente apresentou uma infecção grave por Covid-19, confirmado por meio de achados patológicos de um TC de seus pulmões. A fim de melhorar seu desconforto respiratório, foi realizada uma intubação endotraqueal com ventilação mecânica em decúbito ventral, além de ter sido feita sedação. No seu 2º dia de internamento, interrompeu-se sua sedação e notou-se que a paciente demorou a despertar e que ela apresentava GSC 6. Devido a isso, foi feito uma CT do cérebro que demonstrou a presença de lesões hipodensas que envolviam a substância branca supratentorial e o palídeo bilateralmente. Foi feito um ECG e um ultrassom cardíaco e os dois estavam com resultados normais, o que descartou a possibilidade de seus danos cerebrais serem oriundos de uma causa embólica. No 7º dia foi feita uma RM, a qual revelou que ela apresentava lesões com difusão restrita, sem presença de hemorragia ou melhora após injetarem galidónio. No seu 9º dia foi feita uma nova punção lombar, entretanto não foi encontrado alterações relevantes e fez-se um RT-PCR para Sars-cov-2, o qual deu negativo. No 10º dia sua consciência melhorou, entretanto ela apresentou hemiplegia no lado direito. Após isso, ficou-se acompanhando por RM se surgiam novas lesões, o que não ocorreu, porém verificou-se que suas lesões tiveram realce homogêneo do contraste. A partir do 12º dia, foi iniciado o tratamento com esteróides. Nesse caso a paciente apresentou lesões bilaterais assimétricas com envolvimento de substância branca profunda e periventricular, o que sugeriu que esse caso fosse de desmielinização aguda.

3.3.5 Delirium

O delirium em pacientes com COVID-19 poderia ser ocasionado por diversos fatores como oriundo da invasão direta do SNC, do estímulo dos mediadores inflamatórios no SNC e como uma manifestação dos efeitos secundários em outros órgãos, como a desregulação metabólica associada à falha dos pulmões (Figura 2). Além disso, acredita-se que fatores como o tempo estendido do uso da ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 em estágio grave ou o efeito do uso dos medicamentos sedativos ou até mesmo o isolamento social poderiam ser fatores que contribuem para a manifestação do delirium, principalmente em pacientes internados em UTI (KOTFIS et al., 2020).

Figura 2 – Esquematização de fatores que podem contribuir para a manifestação de Delirium em pacientes com Covid-19



Beach et al. (2020) relataram 4 pacientes positivos para Sars-cov-2 por exame de PCR, com idade maior que 65 anos e do sexo masculino, apresentaram quadro de delirium. Foi sugerido que esses pacientes possuíam

antecedentes de comprometimento cognitivo, por meio de relatos da família, sobre perda de memória ou diagnóstico oficial de comprometimento cognitivo leve, esses antecedentes possivelmente os deixaram vulneráveis à ação do vírus. É sugerido que o delirium foi precipitado nesses pacientes devido a uma desregulação da resposta imunológica, tendo em vista que eles apresentaram um aumento considerável de seus marcadores inflamatórios.

Em vista do que foi exposto, pode-se denotar que o Sars-cov-2 é um vírus que pode invadir o Sistema Nervoso. No que concerne às vias utilizadas por ele para neuroinvasão e às características de seus mecanismos patogênese, percebe-se que elas não são totalmente esclarecidas, entretanto existem algumas hipóteses e mecanismos pelos quais são mais prováveis de serem utilizados pelo vírus. Além disso, no que concerne às características clínicas, ainda não se sabem com exatidão todas as manifestações que o Covid-19 pode ocasionar no sistema nervoso, entretanto os casos da doença que envolve o sistema nervoso já estão sendo relatados na literatura e com isso já pode-se ter uma noção de possíveis manifestações que o paciente pode apresentar, a exemplo da anosmia.

Vale ressaltar que, nesse período de pandemia, a literatura está constantemente sendo atualizada e a cada semana estão sendo descobertas novas evidências, enquanto outras já existentes estão sendo confirmadas ou descartadas. Por isso é provável que sejam novas características relacionadas a patogênese possam ser descobertas, enquanto outras possam ser confirmadas ou descartas, e que outras manifestações clínicas, além das expostas nesse estudo, sejam documentadas na literatura.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Sars-cov-2, assim como outros coronavírus, é um vírus que por mais que seja comumente associado com a infecção do sistema respiratório, ele demonstra manifestações neurotrópicas e neuro-invasivas com um potencial neuropatológico. Esse vírus, o qual está causando uma pandemia devido a

sua rápida propagação, está sendo estudado por diversos pesquisadores ao redor do mundo para que consiga conhecer os seus mecanismos fisiopatológicos e de invasão do vírus em cada sistema do corpo humano, características essas da doença que aos poucos estão sendo esclarecidas. No que se refere à invasão do Sistema Nervoso, muitas características da sua patogênese, tais como as vias de invasão e os mecanismo de manifestações neurológicos, ainda não são exatamente esclarecidos, visto que apenas hipóteses estão sendo discutidas, e em relação às manifestações neurológicas, consegue-se observar que o vírus causa lesões no sistema nervoso.

Dessa forma, percebe-se que o paciente com COVID-19 precisa ter uma abordagem que compreenda além do sistema respiratório, abrangendo os outros sistemas. É preciso, portanto, que a comunidade científica realize mais estudos e pesquisas a respeito do assunto, principalmente no que se refere ao sistema nervoso, tendo em vista que ainda existem diversos aspectos sobre ele não esclarecidos, a fim de que se conheça mais sobre o vírus e que sejam planejadas e executadas as melhores estratégias possíveis para se abordar o paciente com COVID-19.

REFERÊNCIAS

AZIM, DUA *et al*. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. **Cureus**, [*S. l.*], v. 12, n. 6, p. 1-15, 24 jun. 2020. doi:10.7759/cureus.8790. Disponível em: https://www.cureus.com/articles/34675-neurological-consequences-of-2019-ncov-infection-a-comprehensive-literature-review. Acesso: 03 dez. 2020.

AVULA, AKSHAY *et al*. COVID-19 presenting as stroke. **Brain, Behavior, and Immunity**, [*S. l.*], 2020, v. 87, p. 115-119, jul. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077. Acesso: 03 dez. 2020.

BEACH, SCOTT R. *et al*. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. **General Hospital Psychiatry**, 2020,v. 65, p. 47-53, jul.-ago. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.05.008. Acesso: 03 dez. 2020.

BRUN, GILLES *et al*. COVID-19—White matter and globus pallidum lesions: Demyelination or small-vessel vasculitis?. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**,

[*S. l.*], 2020, v. 7, n. 4, p. 1-3, 22 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000777. Acesso: 03 dez. 2020.

DIXON, LUKE *et al*. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**,[*S.l.*], p.1-8, 26 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000789. Acesso: 03 dez. 2020.

GILANI, SAPIDEH *et al*. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. **Medical Hypotheses**, [*S. l.*], 2020, v. 141, p. 1-3, ago. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109757. Acesso: 03 dez. 2020.

IROEGBU, JOY D. *et al*. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. **Neurological sciences**, [*S. l.*], 2020, v. 41, p. 1329-1337, 18 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10072-020-04469-4. Acesso: 03 dez. 2020.

KOTFIS, KATARZYNA *et al*. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. **Critical care**, [*S. l.*], 2020, v. 24, n. 176, p. 1-9, 28 abr. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x. Acesso: 03 dez. 2020.

LE BON, S.D; HOROI, M. Is anosmia the price to pay in an immune-induced scorched-earth policy against COVID-19?. **Medical Hypotheses**, [*S. l.*], 2020, v. 143, p. 1-3, out. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109881. Acesso: 03 dez. 2020.

MADABHAVI, IRAPPA *et al*. COVID-19: a review. **Monaldi Archives for Chest Disease**, [*S.l.*], 2020, v. 90, n. 2, p. 248-258, 14 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1298. Acesso: 03 dez. 2020.

NG KEE KWONG, KOY CHONG *et al*. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. **Journal of Clinical Neuroscience**, [*S.l.*], 2020, v.77, p.13-16. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.124. Acesso: 03 dez. 2020.

NIAKZAR, HAMID REZA *et al*. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. **Neurological sciences**, [*S.l.*], 2020, p.1-5, 1 jun. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3. Acesso: 03 dez. 2020.

ROMÁN, GUSTAVO C. *et al*. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. **Journal of the Neurological Sciences**, [*S. l.*], 2020, v. 414, p. 1-12, 7 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884. Acesso: 03 dez. 2020.

SEPEHRINEZHAD, ALI *et al*. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. **Journal of NeuroVirology**, [*S. l.*], 2020, p. 1-6, 16 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13365-020-00851-2. Acesso: 03 dez. 2020.

TROYER, EMILY A. *et al*. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. **Brain, Behavior, and Immunity**, [*S.l.*], 2020, v.87,

p.34-39, jul. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027. Acesso: 03 dez. 2020.

TUNÇ, ABDULKADIR *et al*. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. **Journal of Clinical Neuroscience**, [*S.l.*], 2020, v. 77, p. 227-229. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.018. Acesso: 03 dez. 2020.

UNA-SUS. **Organização Mundial da Saúde declara pandemia de novo coronavírus**. 2020. Disponível em: https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus. Acesso em: 24 jul. 2020.

ZANIN, LUCA *et al*. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. **Acta Neurochirurgica**, [*S.l.*], 2020, v.162, p.1491–1494, 4 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x. Acesso: 03 dez. 2020.

ZHANG, YUHAO *et al*. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [*S. l.*], v. 127, p. 1-7, jul. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110195. Acesso: 03 dez. 2020.

ZHOU, ZHIQIANG. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. **Journal of NeuroVirology**, [*S.l.*], 2020, p.1-6, 26 maio 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7. Acesso: 03 dez. 2020.

CAPÍTULO 7

O SISTEMA URINÁRIO NA COVID-19

Elisberto Nogueira de Souza
http://lattes.cnpq.br/7507390736622797

Marcos Ryan Barbosa Rodrigues
http://lattes.cnpq.br/4698294183656742

Amanda Albuquerque Cabral
http://lattes.cnpq.br/5028151834704525

RESUMO

Introdução: Após a classificação da doença causada pelo novo betacoronavírus SARS-CoV-2 como pandemia pela OMS, muitos estudos foram feitos na comunidade científica por todo o planeta. Em três meses havia casos relatados em quase 200 países em todas as regiões do mundo. Até o dia 19 de junho de 2020, a pandemia resultou em mais de 8 milhões de casos confirmados e em mais de 400 mil mortes, incluindo mais de 1 milhão de casos confirmados e mais de 50 mil mortes no Brasil. Embora o sistema respiratório seja o primeiro a ser atingido, muitos casos de morte estão relacionados ao sistema urinário, em especial os rins. **Metodologia:** Esta revisão bibliográfica foi realizada utilizando disponíveis nos bancos de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Public Medline* (PUBMED) e Ministério da Saúde do Brasil. Ademais, os descritores "COVID-19" e "Kidney" foram utilizados na pesquisa para melhor enfoque e compreensão do papel dos rins na atual pandemia de COVID-19. **Resultados e discussão:** O SARS-CoV-2 possui vários mecanismos de ação, sendo o principal a resposta inflamatória exarcebada do sistema imunológico. Outros mecanismos como efeito direto do vírus, diafonia, efeitos sistêmicos e sepse também foram identificados como possíveis causadores da lesão tecidual. Em células renais, há a atuação de genes das enzimas catepsina L (CTSL), enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), que são enzimas que podem atuar facilitando a entrada do SARS-CoV-2 nas células. A presença

desses genes pode favorecer o dano renal causado pelo SARS-CoV-2. A principal complicação do sistema urinário é a lesão renal aguda (LRA) que, associada a comorbidades como diabetes e hipertensão, tem uma alta taxa de mortalidade nos pacientes afetados pela COVID-19. Os sintomas mais comuns associados ao dano tecidual renal são a proteinúria e hematúria que são observadas em exames laboratoriais e físicos. **Considerações finais:** Consoantes aos trabalhos analisados constatou-se a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto, visto que nuances em caráter de desenvolvimento da doença no sistema renal ainda precisam ser elucidadas para que haja possibilidade de melhores prognósticos nos pacientes.
PALAVRAS-CHAVE: Coronavirus. Sistema urinário.

1 INTRODUÇÃO

O sistema urinário, formado por rins, ureteres, bexiga e uretra, é um sistema essencial no controle hídrico do organismo, na eliminação de toxinas e outros dejetos resultantes do metabolismo corporal, além de órgãos desse sistema (rins) serem responsáveis pela produção de hormônios, como a eritropoetina (responsável pela formação de glóbulos vermelhos; a vitamina D (auxilia na absorção de cálcio para o fortalecimento dos ossos); e a renina (reguladora da pressão arterial) (BRASIL, 2020). De acordo com o MInistério da Saúde, os principais acometimentos do sistema urinário, são associados aos rins, tais como: nefrites (infecção e/ou inflamação dos rins; nefrolitíase; rins policísticos; hipertensão arterial.

No contexto da COVID-19, doença de caráter pandêmico causada pelo vírus SARS-CoV-2, foi descoberto que embora a lesão pela doença se origine nos pulmões, atuando como porta de entrada para o organismo, ela pode causar danos em outros órgãos, como os do sistema renal. O rim é o segundo órgão mais atingido pelo COVID-19, seguido pelo coração e pelo fígado (LI et al., 2020). Em casos graves, a presença de lesão renal, principalmente a forma aguda, está associada ao aumento do risco de morte, o que justifica a importância do estudo e observação da infecção pelo SARS-

CoV-2 no sistema urinário. Além disso, o diagnóstico precoce da presença do vírus nos rins e a utilização de medidas preventivas e terapêuticas no tratamento da lesão renal são de extrema necessidade para reduzir a mortalidade.

O presente estudo de revisão da literatura teve por objetivo analisar os achados existentes da COVID-19 relacionados ao sistema renal, principalmentes aos rins, promovendo uma discussão a respeito das causas fisiopatológicas envolvidos e os aspectos clínicos incluídos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, por meio da literatura online, presente no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Public Medline* (PUBMED) e Ministério da Saúde do Brasil.

Foram usados os descritores "COVID-19" e "Kidney". No cruzamento das palavras, foi utilizada a expressão booleana "AND" (inserção de duas palavras). Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: a) artigos publicados no ano de 2020; b) artigos completos e disponíveis na íntegra; c) artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram descartados artigos que não abordavam o tema central da pesquisa. A busca, seleção e análise da pesquisa foram realizadas em junho de 2020.

A pesquisa foi feita utilizando filtros para título, resumo e assunto. Os artigos nos banco de dados foram lidos na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal no qual foram publicados. Após concluída a seleção das referências bibliográficas, o conteúdo foi lido na íntegra e posteriormente selecionados aqueles que mais se adequavam na pesquisa.

Os dados coletados foram compilados nos softwares computacionais *Microsoft Office Excel, Google Docs e Microsoft Word*. O processo de síntese dos dados foi realizado através de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma dissertativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Aspectos Fisiopatológicos

3.1.1 Entrada, instalação e disseminação do vírus no organismo

A enzima conversora da angiotensina II, utilizada como receptor do SARS-CoV-2, é encontrada em pneumócitos do tipo II, o que indica que os pulmões são a forma de entrada do vírus no organismo. O SARS-CoV-2 entra na célula através da ligação com a proteína Spike (Proteína S) expresso no receptor da ECA2 da célula hospedeira e no envelope viral do vírus. A ligação acaba desencadeando um processo de endocitose, formando um endossoma.

O endossoma formado possui baixo pH, um fenômeno que merece atenção visto que pode ser usado como alvo farmacológico por ser crucial no processo de internalização do vírus na célula. Com essa informação, hipóteses surgiram que a Cloroquina, fármaco anti-malárico, poderia elevar o pH endossômico, atuando como droga antiviral, pois tem-se conhecimento que esse medicamento tem a capacidade de protonar endossomos e, consequentemente, prejudicar a internalização do vírus.

Até o momento, ainda há a necessidade de estudos formais para a conclusão da eficácia ou ineficácia da cloroquina no tratamento da COVID-19. (EDELSTEIN et al., 2020). Quando o vírus consegue entrar na célula, o seu RNA é traduzido e ocorre a produção de enzimas e proteínas necessárias ao vírus usando a maquinaria da célula infectada para esta atividade. Após esse processo, inicia a fase onde o vírus começa a produzir novos vírus que se espalharão inicialmente pelo órgão atingido e, posteriormente, pelo organismo (MAGRONE et al., 2020).

Em vários tipos de células renais, há a atuação de genes das enzimas catepsina L (CTSL), enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), que são enzimas que podem atuar facilitando a entrada do SARS-CoV-2 nas células. A presença desses genes pode favorecer o dano renal causado pelo SARS-CoV-2 (PUELLES et al., 2020).

A baixa ingestão de sódio também influencia na probabilidade de entrada do vírus no tecido renal. Segundo estudos, a baixa ingestão desse sal mineral aumenta a expressão da ECA2 nas células dos rins, como o SARS-CoV-2 utiliza a ECA2 para interagir com as células-alvo, o baixo nível de sódio aumenta o risco de envolvimento renal nos pacientes afetados pelo vírus.

Alguns estudos sobre distúrbios eletrolíticos mostraram concentrações de sódio muito abaixo da média em pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (LIPPI et al., 2020). A monitoração dos níveis de sódio sérico pode ser uma ferramenta importante para o acompanhamento do paciente durante a progressão da doença, corrigindo os baixos níveis. Um possível dilema na ingestão do sódio seria as recomendações nutricionais para pacientes com diabetes, hipertensão e, consequentemente, doença renal (POST et al., 2020).

3.1.2 Mecanismos de ação do vírus na lesão renal

a) Efeito citotóxico direto do vírus

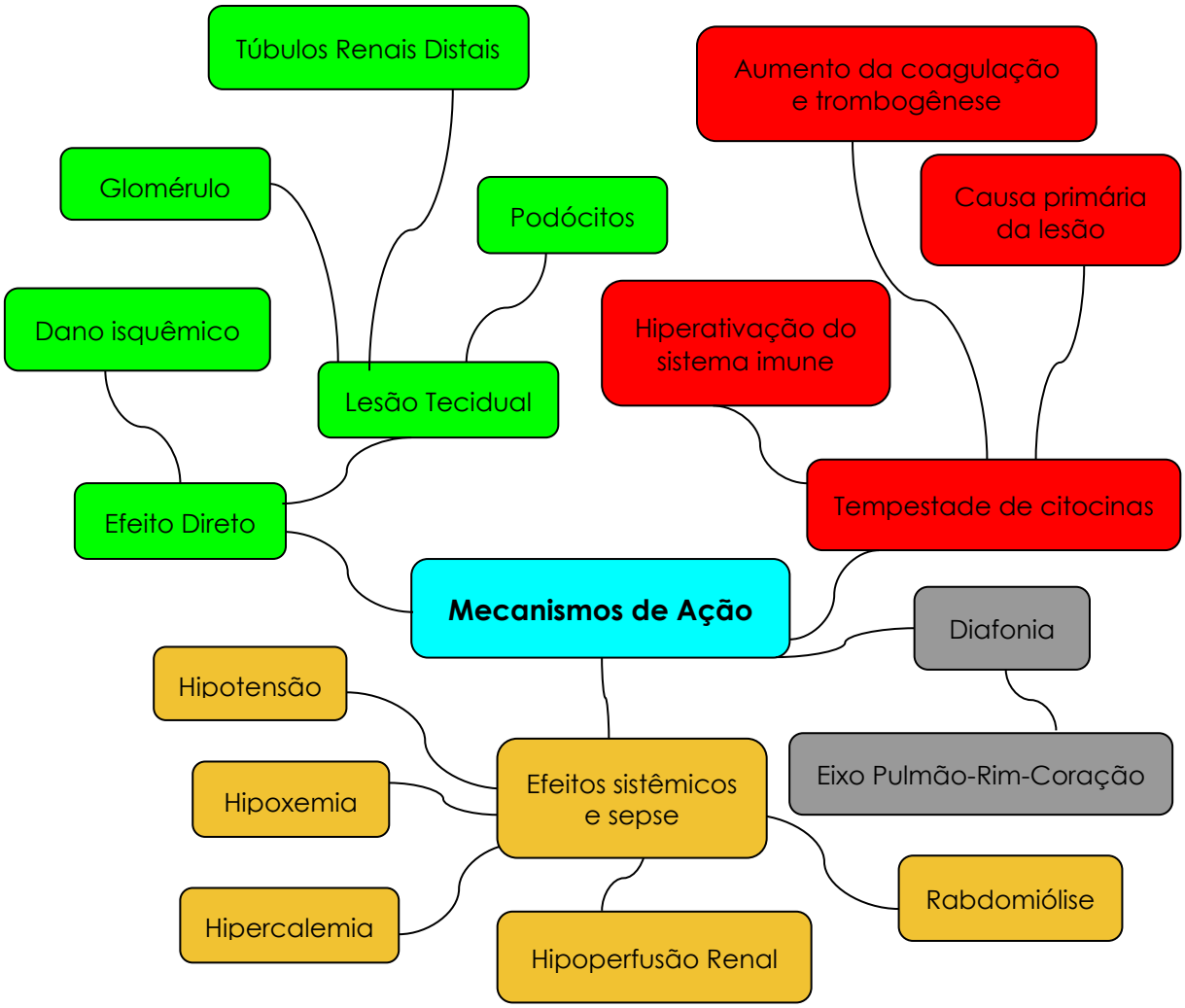
A presença da enzima conversora de angiotensina 2, que atua como receptor do SARS-CoV-2, se expressa fortemente nos rins. Esse fato é indicativo que o vírus pode lesionar o tecido renal diretamente. Foram detectadas cargas do vírus nos túbulos renais distais do epitélio, glomérulo e, além disso, foram encontradas proteínas do vírus nos podócitos.

O SARS-CoV-2 pode se ligar diretamente à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), iniciar um processo de dano tecidual e ativar a resposta inflamatória exagerada do sistema imunológico (NORIS et al., 2020). Ademais, é provável que a lesão causada pelo SARS-CoV-2 torne as células dos túbulos proximais mais propícios ao dano isquêmico gerado pelas modificações hemodinâmicas.

A detecção do vírus ou fragmentos em exames de urina aumenta a possibilidade da hipótese de que o vírus causa dano de forma direta seja verdadeira (SOLEIMANI, 2020). Além da urina, houve detecção por rt-PCR de fragmentos de vírus no sangue e, pela microscopia eletrônica, dentro dos

podócitos, foram visualizados vacúolos contendo numerosas partículas virais (ROSSI et al., 2020).

Figura 1 – Mecanismo de ação do vírus SARS-CoV-2



b)Tempestade de citocinas

A lesão tecidual relacionada à presença do SARS-CoV-2 não é primariamente causada pela citopatia do vírus. Esse dano é iniciado pela resposta inflamatória causada pelo sistema imunológico do organismo que gera hiperativação de citocinas e inflamação agressiva que afetam não apenas células do parênquima pulmonar, reduzindo a captação de oxigênio, mas também células endoteliais, muito presente nos rins.

O vírus infecta inicialmente o tecido pulmonar, ocorre a lesão endotelial que acaba gerando um processo inflamatório baseado na liberação de citocinas, quimiocinas e células do sistema imunológico, aumentando o processo de coagulação e trombogênese. Essa cascata de acontecimentos, chamada comumente de tempestade de citocinas, acaba se disseminando por outros órgãos incluindo rins, onde pode originar lesão renal aguda ou insuficiência renal aguda (LRA), e coração, favorecendo o aparecimento de miocardiopatias (NORIS et al., 2020).

A interleucina 6 (IL-6), uma das citocinas inflamatórias, tem a capacidade de atuar como um biomarcador de segurança para classificar a gravidade do paciente e prognóstico, sendo um indicador melhor do que o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-a) ou Interleucina 1 (IL-1). No estudo realizado por Li et al. (2020), foram encontrados níveis elevados de IL-6, receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R) e TNF-a nos soros de pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 causando a forma grave da COVID-19 do tipo grave. Embora a IL-6 seja a citocina mais envolvida no processo inflamatório, também há a ação da IL-1,sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 e fator de necrose tumoral-a (TNF-a). Ocorre um aumento considerável nas citocinas sIL-2R e IL-6 em pacientes em estágio crítico em comparação com os do tipo grave enquanto os níveis de IL-10 e TNF-a não foram estatisticamente diferentes entre os pacientes dos dois grupos.

c) Efeitos sistêmicos e choque séptico

Eventos sistêmicos tais como pressão arterial baixa ou pouca oxigenação sanguínea também podem levar à lesão ou distúrbios renais. Esses fatores podem acabar gerando dano endotelial, liberação de macrófagos, hipoxemia e vazamento alvéolo-capilar, agravando ainda mais a congestão venosa renal e levando a um quadro de hipoperfusão renal. Além disso, os pacientes também podem apresentar infecção bacteriana, rabdomiólise e hipercalemia (SU et al., 2020).

A nefrotoxicidade de medicamentos também pode estar associada à piora do quadro da COVID-19, incluindo o uso drogas anti-hipertensivos tais

como: ECA-I (inibidores da enzima conversora da angiotensina), inibidores do SRAA (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona) e BRAs (bloqueadores de receptores da angiotensina). Estes medicamentos são prescritos para pacientes que sofrem de distúrbios tais como: insuficiência cardíaca, doença renal crônica e hipertensão arterial. Alguns estudos mostram que o uso de BRA aumenta a expressão da ECA2 no pulmão, coração e rins. Dessa forma, deve-se investigar a relação entre o uso destes medicamentos e o desenvolvimento de um estágio mais grave da COVID-19 (DE VRIES, 2020).

d)Diafonia (crosstalk) entre órgãos

Existe uma relação íntima entre os órgãos e seus possíveis danos como, por exemplo, o "Eixo pulmão-rim", onde danos nos alvéolos pulmonares podem gerar danos nos túbulos renais. A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) está interligada com casos de Lesão Renal Aguda (LRA) e também miocardiopatias. A explicação para esse fenômeno seria os aumentados níveis séricos de Interleucina 6 (IL-6) que acarreta em complicações como insuficiência renal aguda, sangramento pulmonar, permeabilidade alvéolo-capilar elevada e danos cardíacos (PANITCHOTE et al., 2020).

Diversas causas e fatores de risco da lesão renal aguda durante uma infecção pelo SARS-CoV-2 são apontadas, como por nível de gravidade da lesão no trato respiratório que está diretamente ligado ao aparecimento da LRA. Essa informação indica que é extremamente importante monitorar e tratar intensamente pacientes com pneumonia ou outras lesões respiratórias para abrandar as complicações renais (PEI et al., 2020).

3.2 Aspectos Clínicos

A espécie viral de coronavírus alastra-se para além dos órgãos do sistema pulmonar, acometendo órgãos importantes como os do sistema renal. Essa conexão do coronavírus com órgãos deste sistema não é imprevisível, já que uma relação entre linhagens anteriores de coronavírus (SARS-CoV e MERS) e os rins foi observada por meio de ensaios clínicos que mostraram que 6.7%

dos pacientes que possuíam SARS-CoV tinham lesão renal aguda, enquanto os os infectados por MERS eram por volta de 43% (LIM et al., 2020). Além disso, pacientes com infecção grave, doença comórbida e falência de órgãos, ou seja pacientes críticos, foram associados à ocorrência de LRA, implicando em alta prevalência de mortalidade entre eles (SARS-CoV, 91,7%; MERS-CoV, 70,0%) (LIM et al., 2020). Em um estudo conduzido com 536 pacientes infectados por SARS-COV-2, 6.7% dos indivíduos infectados exibiram quadros de insuficiência renal aguda 20 dias após a exposição viral. Denota-se, assim, a necessidade de acompanhamento veemente dos pacientes para que tais consequências possam ser contidas.

É necessário salientar ainda que em um outro estudo clínico proposto por Lim et al. (2020) foi observado que entre 164 pacientes infectados por SARS-COV-2, 18,3% possuíam LRA. Dentre o grupo portador de LRA, 14 pacientes (46,7%) tiveram LRA no estágio, 1, 4 (13,3%) tiveram LRA no estágio 2 e 12 (40,0%) tiveram LRA no estágio 3. Outrossim, consoante Noris et al. (2020), as anormalidades urinárias mais notórias entre os os paciente infectados foram proteinúria (44%) e hematúria (27%), foi acrescentado ainda que indivíduos com elevação sérica de creatinina apresentariam 5 vezes maiores chances de morte hospitalar. Cabe destacar também que, segundo Diao et al. (2020), após a morte de 6 pacientes que desenvolveram LRA analisados, em seu estudo que acompanhou 85 casos de COVID-19, observou-se necrose tubular aguda grave e infiltração de linfócitos e macrófagos em tecidos renais.

3.2.1. Complicações renais e o coronavírus

Segundo Chen et al. (2020), os mecanismos de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com COVID-19 podem ser multifatoriais, a exemplo dos danos em citocinas, diafonia cardiorrenal, hipóxia, hipertensão intra-abdominal, desequilíbrio hídrico, hipoperfusão, toxicidade tubular relacionada à rabdomiólise e endotoxina. Além das manifestações clínicas observadas no aparelho respiratório, tais como alterações relacionadas à pneumonia, danos no tecido endotelial nefrótico mostram, como visto anteriormente,

anormalidades renais como proteinúria (excedentes de aminoácidos observados no EAS) e hematúria (presença de eritrócitos na urina) (LIM et al. 2020).

Cabe salientar que em consonância as análises feitas pelos trabalhos selecionados, as complicações precisam ser mais esclarecidas posto que, em suma, os estudos que analisaram os pacientes infectados pelo vírus obtiveram complicações diversas. Dentre estes, o estudo realizado por Post et al. (2020), notificando a presença de oligúria em uma paciente, internada em uma unidade intensiva no Centro Médico da Universidade de Groningenna localizado na Holanda, o qual apresentou tal complicação após receber dois dias de tratamento de profilaxia trombótica.

Inicialmente, os pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, acometidos pelos sintomas no sistema renal, são submetidos a análises da urina para verificação de níveis séricos de creatinina sérica basal, importante para a confirmação de insuficiência renal aguda, já que a LRA pré-renal é diagnosticada quando os níveis de concentração sérica de creatinina tem por causa por baixa perfusão renal (PEI et al., 2020). Outrossim, segundo Li et al. (2020), medições de concentrações de ferritina não se constitui fator necessário à análise dos pacientes, já que suas altas concentrações vistas em seus estudos podem estar atrelados a outros fatores predispostos ao paciente, não necessariamente a sua exposição ao vírus, logo estudos sobre as concentrações desta proteína sejam realizados para concluir sua relação com o vírus pandêmico atual.

É mister frisar que análises laboratoriais referentes às concentrações de hemácias e aminoácidos na urina do infectado por COVID-19 sejam de destaque inicial, visto sua prevalência no presente estudo (PEI et al., 2020). Entretanto, um estudo realizado por Lim et al. (2020) demonstrou que embora a hematúria e a proteinúria tiveram remissão em um período de 3 semanas em pacientes acometidos por complicações nefróticas por conta da COVID-19, as lesões renais aguda foi a principal causa de mortalidade dentre eles. Portanto, a necessidade de um prognóstico eficiente que abrange a

integralidade do indivíduo é necessária para que seu prognóstico possa auxiliar na conduta médica a ser adotada.

3.2.2. Principais achados farmacológicos

A princípio, foi observado nos estudos selecionados que os medicamentos usados para inibir o complemento C5 mostraram-se eficazes no tratamento de comorbidades renais em indivíduos acometidos por COVID-19. De acordo com Noris et al. (2020), os relatórios mostraram que o eculizumab obteve um resultado promissor com decaimento de marcadores inflamatórios, entretanto a evolução clínica dos pacientes foi pouco elucidada. Vale salientar ainda que apesar do adalimumabe (outro inibidor do complemento C5) possuir potencial terapêutico em infectados pelo SARS-CoV-2 com acometimentos renais, ainda está sendo realizado um estudo randomizado duplo cego para demonstrar sua eficácia (NORIS et al., 2020).

Ademais, as particularidades de cada indivíduo deve ser levada em conta, já que potenciais fármacos pode induzir efeitos que podem potencializar as consequências negativas renais nas pessoas expostas ao vírus, a exemplo do medicamento Remdesivir que pode ter como complicação a lesão renal aguda (LAI et al., 2020). Também vale destacar outros fármacos que podem desencadear tais consequências, como a Teicoplanina que pode em uso prolongado pode comprometer a função renal.

É imprescindível condutas terapêuticas pautadas na individualidade do paciente sejam, primordialmente, postas em primeiro plano, visto que as drogas usadas no tratamento dos pacientes com COVID-19 podem exacerbar suas complicações já existentes (LI et al., 2020). Vale elucidar que, consoantes os trabalhos de Pei et al. (2020), as estratégias no tratamento dos acometidos por COVID-19 devem ser pautadas na pneumonia, já que a gravidade dela foi identificada como um indicador de prognóstico negativo independente de complicações renais. Portanto, a tática de terapêutica e prevenção de pneumonia grave é apropriada para complicações renais relacionadas ao COVID-19.

Em suma, as condutas realizadas pelos profissionais de saúde com os pacientes devem ser pautadas na lógica integralizada de atendimento, como salientado pelos estudos, análises laboratoriais como o exames de urina aliado à exames físicos são de extrema importância para o prognóstico do paciente. No que tange às medicações, mesmo que não havendo conclusões eficazes a respeito, o tratamento dos acometimentos da pneumonia continuam sendo a maneira mais eficaz em pacientes com COVID-19 e que possuem consequências renais.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema renal é de extrema importância para análises prognósticas do paciente com COVID-19 tendo em vista que complicações implicadas no processo fisiopatológico da SARS-CoV-2 atingem sobremaneira os órgãos constituintes do sistema urinário. O SARS-CoV-2 possui quatro mecanismos principais de ação que podem causar a lesão tecidual renal, sendo eles: efeito direto, superativação do sistema imunológico, danos por efeito sistêmico e diafonia entre órgãos. Para que o número de pacientes acometidos com necessidades renais possam decair, ainda há aspectos fisiopatológicos que precisam ser esclarecidos como, por exemplo, a utilização de fármacos que possam agravar o dano renal. Ademais, exames e acompanhamento multiprofissional eficiente dos pacientes são imprescindíveis para que os infectados pelo vírus, possam ter o melhor prognóstico factível e, assim, a melhora completa e, até mesmo, o impedimento das consequências possam ser possíveis.

REFERÊNCIAS

CHEN, GUANG et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 5, 2020.

CONTINI, CARLO et al. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 14, n. 03, p. 254-264, 2020.

DE VRIES, A. A. F. Renin-angiotensin system inhibition in COVID-19 patients. **Netherlands Heart Journal**, p. 1, 2020.

DIAO, BO et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. **MedRxiv**, 2020.

EDELSTEIN, CHARLES L.; VENKATACHALAM, MANJERI A.; DONG, ZHENG. Autophagy inhibition by chloroquine and hydroxychloroquine could adversely affect acute kidney injury and other organ injury in critically ill patients with COVID-19. **Kidney International**, 2020.

LAI, CHIH-CHENG et al. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 2020.

LEROY, ERIC M.; GOUILH, MERIADEG AR; BRUGÈRE-PICOUX, JEANNE. The risk of SARS-CoV-2 transmission to pets and other wild and domestic animals strongly mandates a one-health strategy to control the COVID-19 pandemic. **One Health**, 2020.

LI, YANLEI et al. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. **Laboratory Investigation**, p. 1-7, 2020.

LIM, JEONG-HOON et al. Fatal Outcomes of COVID-19 in Patients with Severe Acute Kidney Injury. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, 2020.

LIPPI, GIUSEPPE; SOUTH, ANDREW M.; HENRY, BRANDON MICHAEL. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 57, n. 3, p. 262-265, 2020.

MAGRONE, T.; MAGRONE, M.; JIRILLO, E. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin-converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target-A Perspective. **Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets**, 2020.

NORIS, MARINA; BENIGNI, ARIELA; REMUZZI, GIUSEPPE. The case of Complement activation in COVID-19 multiorgan impact. **Kidney International**, 2020.

PANITCHOTE, ANUPOL et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. **Annals of intensive care**, v. 9, n. 1, p. 74, 2019

PEI, GUANGCHANG et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 6, p. 1157-1165, 2020.

POST, ADRIAN; DULLAART, ROBIN PF; BAKKER, STEPHAN JL. Sodium status and kidney involvement during COVID-19 infection. **Virus Research**, 2020.

PUELLES, VICTOR G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, 2020.

RONCO, CLAUDIO; REIS, THIAGO; HUSAIN-SYED, FAEQ. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, 2020.

ROSSI, GIOVANNI MARIA et al. Kidney biopsy findings in a critically ill COVID-19 patient with dialysis-dependent acute kidney injury: a case against "SARS-CoV-2 nephropathy". **Kidney International Reports**, 2020.

SOLEIMANI, MANOOCHER. Acute Kidney Injury in SARS-CoV-2 Infection: Direct Effect of Virus on Kidney Proximal Tubule Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, 2020.

SU, HUA et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney international**, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Situation Report - 151**. 2020. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. Acesso: 03 dez. 2020.

CAPÍTULO 8

O SISTEMA REPRODUTOR NA COVID-19

Amanda Albuquerque Cabral
http://lattes.cnpq.br/5028151834704525

Cícero Eduardo Gonçalves Lemos
http://lattes.cnpq.br/1481131120237989

RESUMO

Introdução: O novo vírus SARS-CoV-2 mostra como mecanismo de infecção a ligação do receptor a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2) e a serina protease transmembranar 2(TMPRSS2), constando uma ligação a esses receptores de modo mais eficiente quando comparado ao SARS, o que aumenta sua patogenicidade e sua capacidade transmissiva. Nesse contexto, os sítios corporais com alta expressão de ECA2 mostram-se como vulneráveis a morbidade do vírus. Assim, alguns sistemas orgânicos já foram contados como potenciais para infecção, como o cardiovascular, respiratório e digestivo. Alguns estudo feitos recentemente identificaram ainda o sistema reprodutor como mais um sítio corporal vulnerável a patogenicidade do SARS-CoV-2. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo a descrição das consequências ao sistema reprodutivo causado pelo COVID-19, bem como dos possíveis efeitos desse nesse sítio corporal, tanto feminino quanto masculino. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico no portal BVS e na base de dados PUBMED, sendo escolhidos os descritores "covid-19", "SARS-Cov-2" e "reproductive system". No cruzamento das palavras, foi utilizada a função lógica "AND". Os seguintes critérios de inclusão foram adotado: artigos publicados nos idiomas inglês ou português; artigos completos e disponíveis na íntegra; publicados no ano de 2020, usando ainda textos complementares de outros anos. A busca, seleção e análise dos artigos foram feitas em junho de 2020. **Resultados e Discussões:** O mecanismo de infecção que acomete o sistema reprodutivo é o mesmo verificado nos outros

sistemas corporais. Dentro do sistema reprodutivo masculino, existem as células de Sertoli, de Leydig e as espermatogônias que são as principais células acometidas e ainda que dessas a proporção de expressão maior de ECA2 , encontra-se dentre as células de Sertoli. Outrossim, um dos estudos relata que a proporção de ECA2 nas células testiculares seria superior em 1% à porcentagem existente no pulmão. Dentre os achados clínicos temos que é indicativo de COVID-19 causar orquite e há necessidade de mais estudos que desvendem a possibilidade de transmissão do vírus pelo sêmen durante sua fase aguda. No sistema reprodutor feminino teve como relatado a entrada do vírus no endometrial e no tecido ovariano, tendo como consequência a diminuição na função e na qualidade dos ovócitos, o que possibilita a ocorrência de infertilidade ou mesmo aborto. **Considerações finais:** Diante da situação pandêmica, o tratamento médico é imprescindível, devendo ser tomado com as devidas precauções visto que foi relatado ainda sobre os efeitos deletérios desse ao sistema reprodutivo, tanto masculino quanto feminino.

PALAVRAS-CHAVES: COVID-19. SARS-CoV-2. Sistema reprodutivo.

1 INTRODUÇÃO

Como a maioria dos vírus, o SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira por ligação do receptor, a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2) e a serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), tendo como seguimento o processo endocitose, replicação do genoma, exocitose e brotamento. Foi constatado que o SARS-CoV-2 , se comparado ao SARS-CoV, se liga ao receptor ECA2 com mais eficiência, o que aumenta sua patogenicidade e sua capacidade transmissiva (YOUNIS, et al. 2020),

Nesse contexto, identificar os sítios corporais com alta expressão de ECA2, mostra-se como imprescindível para prever os efeitos do vírus no corpo, bem como para detectar possíveis vias de transmissão (Wang e Xu, 2020). Houve relatados acerca das vias respiratórias, dos sistemas cardiovascular, do

digestivo e do urinário como potenciais órgãos-alvo para infecção por COVID-19 (LI, et al. 2020.)

Alguns estudo feitos recentemente descobriram que o sistema reprodutivo se apresenta também como potencial sítio de infecção pelo vírus. Resultados do sequenciamento de RNA de célula única e resultados de imunohistoquímica, indicam isso, pela comprovação de alta expressão de ACE2 nos testículos e ovários. Além de apresentações clínicas com resultado para infecção durante e gravidez (LI, et al, 2020). Ademais, segundo Wang e Xu (2020), pacientes do sexo masculino infectados com SARS mostraram destruição generalizada das células germinativas e pouco ou nenhum espermatozóide no túbulo seminífero. Dados que são bem sugestivos da necessidade de investigação dos efeitos do vírus no sistema reprodutivo masculino e feminino. Dessa forma, esse trabalho visa explorar os efeitos deletérios do COVID-19 ao sistema reprodutor, ampliando a discussão acerca da transmissão do vírus e da sua patogenicidade.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica, através da literatura online, disponível no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na base de dados do *Public Medline* (PUBMED).

Foram utilizados os descritores "covid-19", "SARS-Cov-2" e "reproductive system". No cruzamento das palavras, foi utilizada a função lógica "AND" (conjunção de duas palavras). Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) publicados no ano de 2020, usando ainda textos complementares de outros anos. Foram excluídos artigos que não abordavam o tema central da pesquisa. A busca, seleção e análise dos artigos foram feitas em junho de 2020.

A pesquisa foi realizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de

dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Após concluída a seleção das referências bibliográficas, o conteúdo foi lido na íntegra e posteriormente selecionados aqueles que mais se adequavam à pesquisa.

Os dados foram compilados no programa computacional *Microsoft Office Excel* e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma dissertativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante do estudo realizado perante esse trabalho foi observado um maior número de resultados e pesquisas envolvendo o sistema reprodutor masculino (47% dos artigos achados, sendo que desses, 42% falam sobre o sistema reprodutivo feminino e 1% fala sobre os dois sistemas), deixando a pesquisa quanto ao sistema feminino visivelmente preterido.

É importante que essa evidência seja correlacionada com o contexto social no qual vivemos, em que ainda é operante a desigualdade de gênero, a qual tem repercussões em diversas instâncias estruturais, incluindo o meio científico. Uma análise histórica, pode nos exemplificar mais claramente a existência da correlação ciência sociedade. Em 2014, na África Ocidental, durante o surto do vírus Ebola, perante as normas de gênero, as mulheres eram mais propensas a serem infectadas pelo vírus, dado seu super papel como cuidadoras nas famílias e como gênero predominante dentre os profissionais de saúde. Mesmo frente a esse contexto de maior vulnerabilidade, temos que as decisões dentro de uma sociedade patriarcal é tomada pelo homem, não tendo tido as mulheres, portanto, suas necessidades assistidas. Assim, ocorreu que nessa região africana, os recursos para a saúde reprodutiva e para a saúde sexual foram desviados, sendo destinados apenas aos serviços de emergência, o que contribuiu, então, com o aumento da mortalidade materna (Wenham, et al, 2020).

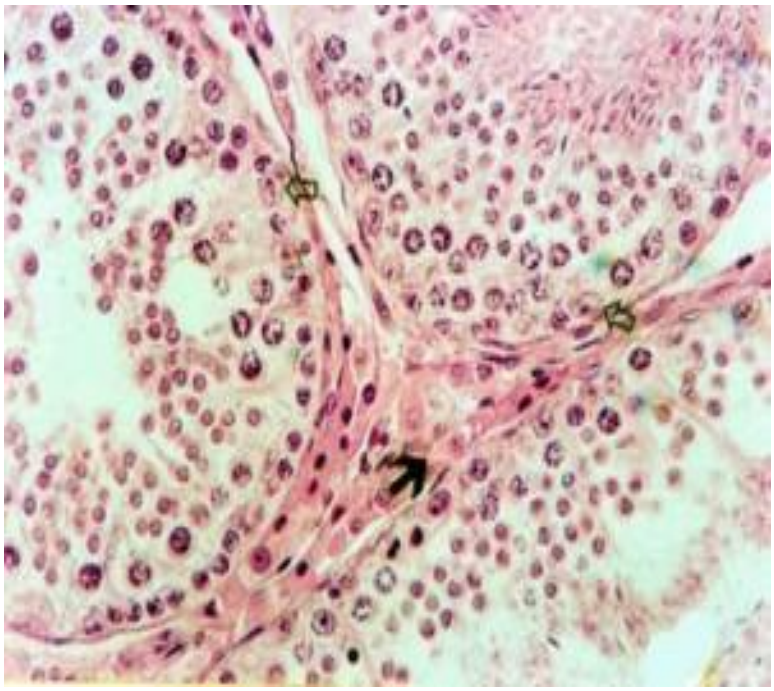
Uma vez que esse enredo pode ser reproduzido em diversas sociedades nas quais ainda impera o sistema patriarcal, incluindo a sociedade brasileira, é imprescindível a realização e o empenho de pesquisas científicas, visando dar mais destaque à saúde da mulher, como meio precursor e colaborador de ações, tendo em vista reduzir as diferenças sociais já existentes, onde o masculino opera e domina sobre o feminino.

3.1 Sistema Reprodutor Masculino

As células de Sertoli são os únicos tipos de célula do túbulo a interagir diretamente com as células espermatogênicas, para controlar a sua diferenciação através da sinalização parácrina. Além disso, elas auxiliam na troca de nutrientes e de metabólitos dos espermatócitos, das espermátides e do 104spermatozoide, protegem os espermatozoides em desenvolvimento de ataque imunológico e secretam continuamente nos túbulos seminíferos um fluido que é transportado em direção aos ductos genitais e é usado para transporte de 104 espermatozoides.

Quanto às células de Sertoli, estudos reportam que essas possuem formato piramidal e envolvem parcialmente as células da linhagem espermatogênica, por meio da sua base que se adere à lâmina basal dos túbulos, enquanto sua extremidade apical é voltada para o lúmen dos túbulos seminíferos. As células intersticiais de Leydig são adjacentes aos túbulos seminíferos e produzem testosterona na presença de hormônios luteinizantes para apoiar a diferenciação celular espermatogênica. Anormalidades funcionais nas células germinativas masculinas ou nessas células somáticas causam falha espermatogênica e infertilidade masculina (Wang e Xu, 2020).

Figura 1 – Célula de Sertoli (seta pequena) e célula de Leyding (seta grande)



Fonte: JUNQUEIRA e CARNEIRO (2004).

3.1.1 Fisiopatologia

Wang e Xu (2020) investigaram o padrão de expressão ECA2 e TMPRSS2 em testículo masculino adulto ao nível de transcrição de células unicelulares. O resultado indicou que o ECA2 é predominante nas espermatogônias, nas células de Leydig e nas células de Sertoli, enquanto o TMPR22 é expressado apenas na espermatogônia e nas espermátides. A análise da genética ontológica mostrou que os genes associados à reprodução e à transmissão viral foram altamente enriquecidos na espermatogônia ECA2-positiva, enquanto os genes associados à geração de gametas masculinos foram sub-regulados.

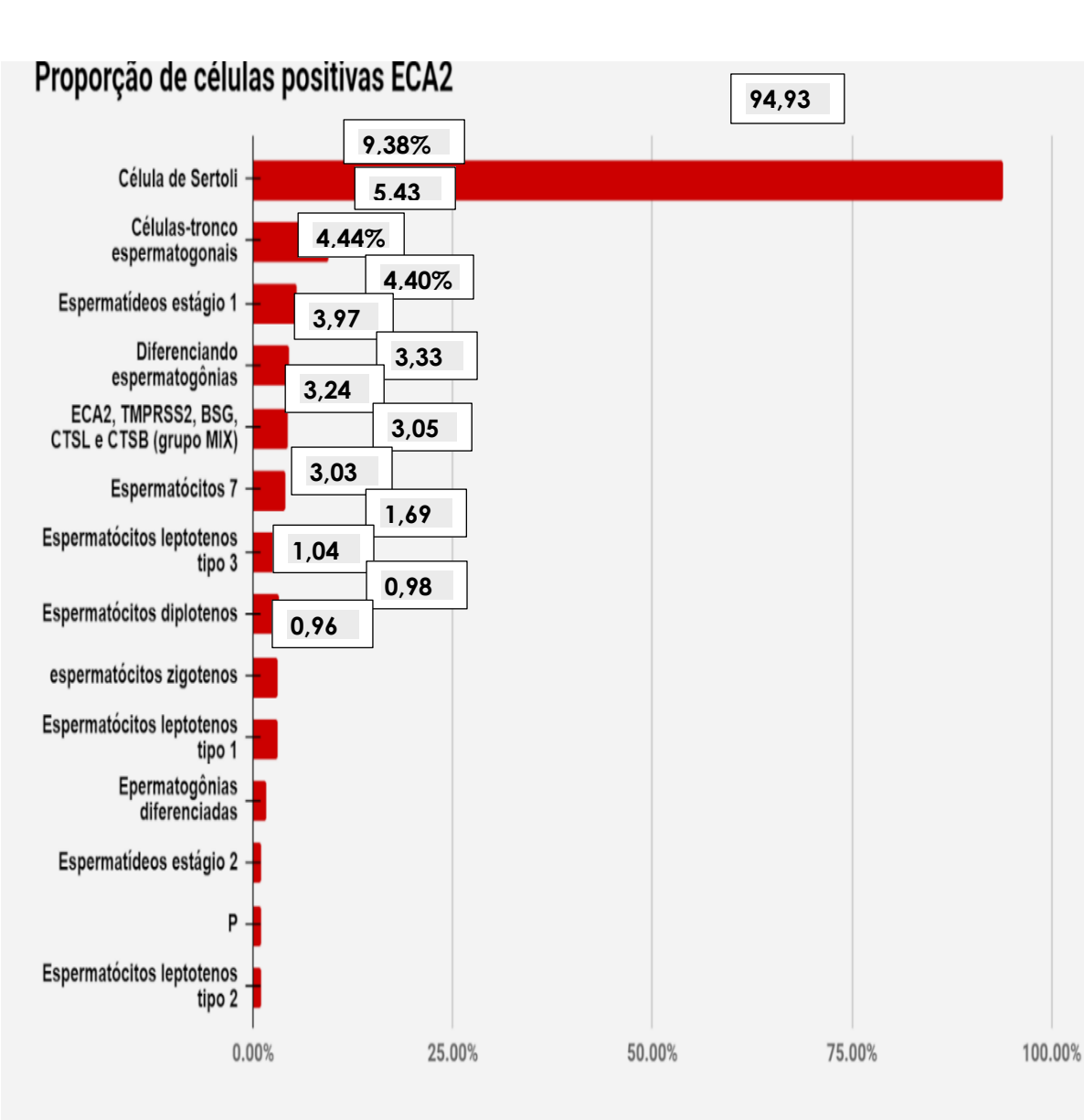
A junção intercelular e os genes relacionados ao sistema imunológico aumentam nas células Leydig e nas de Sertoli, sendo positivas para ECA2, mas os genes relacionados às mitocôndrias e à reprodução diminuíram. Fan et al. (2020) e Li et al. (200) descobriram ainda que a ECA2 era altamente expressa em células tubulares renais, células Leydig e células nos ductos seminíferos do

testículo. Ademais, ratificando esses achados, Shen et al. (2020) revelaram que as células de Sertoli, as células SSC e as de Leydig têm um nível de EAC2 com proporção positiva nos perfis de expressão scRNA-Seq do testículo humano. Constataram que o ECA2 é associado ao HTR3, ao CHRNA1, relacionado à inflamação e a tumorigênese e que as células positivas para ECA2 tiveram uma distribuição mais pronunciada em adultos com distúrbios reprodutivos, dentro dos resultados de scRNA-Seq.

Outro ponto importante deste estudo, foi a descoberta de que a proporção de ECA2 positivos nas células testiculares é 1% superior a porcentagem existente no pulmão, evidenciando o potencial dos testículos como órgão para infecção de alto risco. A relação de ECA2 com a idade do indivíduo é outro ponto relevante nos achados, onde constatou-se que indivíduos com faixa etária de 20 anos tiveram maior taxa positiva de ECA2, enquanto que os com faixa etária de 60 anos apresentaram uma taxa relativamente baixa e de menor proporção (SHEN et al., 2020).

As células que expressam ECA2 podem ser encontradas em quase todos os tipos de células, exceto em dois tipos de células espermátides as do estádio 3 e a do estágio 4. Ademais, foi calculada a porcentagem de células que expressam ECA2 em cada cluster. Estudos anteriores usaram a razão de células AT2 que expressam ECA2 em todas as células AT2 (1,40% ± 0,4%) como referência para avaliar o risco de COVID-19 para células de diferentes tipos (Wang; Xu, 2020). Com base nessa razão, foi descoberto que as células-tronco espermatogônias (SSC) diferenciam as espermatogônias (Dif. SPG), espermatócitos leptótenos tipo 1 (L1), espermatócitos leptótenos tipo 3 (L3), espermatócitos zigótenos (Z), espermatócitos diplótenos (D), espermatócitos 7 (SPC7), espermatócitos estágio 1 (S1) e três tipos de as células somáticas dos testículos, as quais podem ser suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 (Figura 2).

Figura 2 – Proporção de células positivas ECA2



Fonte: WANG e XU (2020).

Esse achado sugere que nos testículos as células somáticas, especialmente células de Sertoli, podem ser mais suscetíveis do que células germinativas para infecção por SARS-CoV-2 (P <2,22 × 10-16) (LIU et al., 2020). A partir de tais dados, foi descoberto, ainda, que a proporção de células positivas para ECA2 e o nível de expressão foram maiores nos doadores de 30 anos do que no doadores de 60 anos (P = 0,013). ECA2 também foi expresso em PGCs masculinas humanas, e o nível médio de expressão nos PGCs foi

menor do que no doador de 30 anos (P = 0,022). Isso sugeriu que o nível de expressão da ACE2 pode estar associado à idade (LIU et al., 2020)

Assim propõem-se que os médicos tenham cautela na avaliação e na intervenção apropriada quanto a fertilidade de pacientes jovens, incluindo a análise de esperma e a criopreservação de espermatozoides no estágio inicial da doença e o acompanhamento da função reprodutiva nos meses subsequentes. Foi observado, ainda, por meio da análise de ontologia gênica (GO), as funções gênicas de diferentes classes de expressão de ACE2 e constatou-se que as classes de expressão de ACE2 não estavam relacionadas apenas à infecção viral, mas também à resposta imune e ao estresse. (LI et al, 2020).

Ademais, um aumento significativo no hormônio luteinizante sérico (LH) foi encontrado em pacientes com COVID-19, sugerindo que COVID-19 pode causar hipogonadismo masculino (MA, 2020). Tanto as células de Leydig como as células secretoras de hormônios nas gônadas masculinas podem ter sido danificadas. Pelos dados encontrados o ACE2 ,TMPRSS2 , BSG , CTSL e CTSB foram todos expressos em células de Leydig, sugerindo a possibilidade destas serem influenciadas pelo vírus (LI, et al, 2020).

3.1.2 Aspectos clínicos

Alguns estudos e relatos de caso já foram feitos relatando pacientes com desconforto escrotal na mesma época de confirmação por COVID-19, relato o qual é sugestivo de orquite por infecção viral. Essa situação é indicativa ainda devido ao seu acometimento comprovado em outras doenças desencadeando danos e defeitos nos testículos na fase espermatogênica, como as causadas pelo vírus do Ebola, Zika e herpes humano.

Nos quadros de SARS-CoV, o acometimento viral é ainda mais sério com relatos de autópsia constatando ampla destruição de células germinativas, poucos ou nenhum espermatozóide nos túbulos seminíferos e infiltração de leucócitos, o que leva ao diagnóstico, a partir do achado, que o SARS-CoV causa orquite e comprometimento reprodutivo (WANG; XU, 2020). No entanto,

nesse mesmo estudo, não foi detectado o SARS-CoV-2 dentro do sêmen humano, achado também verificado nos estudos de Pan et al. (2020). Mas ainda assim, foi declarado pelos autores que não se pode excluir definitivamente a presença de SARS-CoV-2 no fluido seminal durante uma infecção aguda com sintomas graves de COVID-19 e que, devido à limitação apresentada por seus estudos, é necessária uma maior investigação, visando esclarecer melhor possíveis riscos ao sistema reprodutor causado pelo vírus, bem como possíveis meios alternativos de transmissão desse (SONG et al., 2020; MAYA et al., 2020).

Diante da natureza altamente contagiosa do SARS-CoV-2 e considerando que o ECA2 é altamente expresso nos testículos humanos, sugere-se adentrar ainda mais nesse ramo de estudos, visando investigar as implicações reprodutivas adversas ao sexo masculino, especialmente nos casos de jovens planejando ter filhos (YOUNIS et al., 2020).

3.2 Sistema Reprodutor Feminino

Não foram relatados danos à mulher no seu sistema reprodutivo dentre os artigos estudados. No entanto, há evidências de que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está envolvido em processos reprodutivos femininos como, foliculogênese, esteroidogênese, maturação e ovulação de ovócitos. Reis et al. (2011) confirmaram a existência de um eixo Ang (1-7), do eixo ECA2 e de marcadores de ECA2 em todas as fases de maturação folicular no ovário humano. A ECA2 também foi expressa no endométrio, em maior medida nas células epiteliais se comparada às células estromais, além disso, a expressão de ECA2 muda com o ciclo menstrual, sendo mais abundante na fase secretória que na proliferativa. Isso pode interferir na homeostase local da Ang-II e na regulação da regeneração endometrial. Estudos anteriores mostraram que a ECA2 é expressa nas células da granulosa ovariana de rato, regulada por gonadotrofinas e está envolvida no desenvolvimento folicular (BARRETA et al.,2013; PEREIRA et al., 2009).

Várias pesquisas reportam indícios de como o SARS-CoV-2 pode afetar o sistema reprodutor feminino por meio da entrada do vírus no tecido ovariano, tendo como resultado a diminuição na função e na qualidade dos ovócitos e levando, portanto, a infertilidade feminina ou mesmo ao aborto. Ademais estipula-se ainda que o SARS-CoV-2 pode danificar as células epiteliais do endométrio e pode afetar na implantação inicial do embrião (LI, et al., 2020). Estudos realizados por Jing et al. (2020) revelaram que os transcritos de mRNA da ECA2 foram detectados nos ovários de mulheres em idade reprodutiva e de mulheres na pós-menopausa, assim como foi descoberto que o ECA2 é mais abundantemente expresso no ovário com específica quantidade nos oócitos, sugerindo indícios de que o ovário e que os oócitos podem ser alvos potenciais para a COVID-19.

Dentre as funções desempenhadas temos que a ECA2 é uma enzima chave para regular o equilíbrio dos níveis de Ang II e Ang (1-7). A Ang II por sua vez induz a secreção de esteróides, facilita o desenvolvimento folicular e a maturação de oócitos, contribui para a atresia folicular, influencia a ovulação e mantém o corpo lúteo em progressão. Enquanto que a Ang (1-7) promove a produção de estradiol e de progesterona e melhora a ovulação e a e a retomada da meiose nos oócitos, além de estar associada à maturação de oócitos humanos (JING et al, 2020).

3.2.1 Fisiopatologia

Pelos estudos realizados constatou-se que o mRNA da ACE2 foi identificado no útero de humanos, observando que ele é mais abundante nas células epiteliais do que nas células estromais, sendo maior na fase secretora do que na fase proliferativa. Além disso, dentro dos ensaios foi observado a presença de ECA2 no útero e na vagina (JING et al., 2020).

Dentro do contexto fisiológico a Ang II desempenha um papel na regeneração do leito vascular e do endométrio e inicia a menstruação por meio da vasoconstrição da artéria espiral. O equilíbrio entre Ang II e Ang-(1-7) pode regular a regeneração do endométrio e a atividade miométrica. Ademais, a ação da Ang II aumenta a proliferação de células epiteliais e

estromais do útero e melhora a fibrose endometrial, um efeito que pode ser inibido pelas Ang-(1-7). Diante dessa realidade, verifica-se a necessidade do funcionamento normal da Ang II no endométrio para haver ciclos menstruais regulares. Os casos em que há alteração da sua distribuição e a disfunção de seus receptores, a título de ilustração, podem estar relacionados ao sangramento uterino disfuncional e podem estar associados à endometriose hiperplásica. Além disso, a intensa expressão de ECA2 e Ang II se correlaciona com as metástases e com o prognóstico do carcinoma de endométrio (JING, et al, 2020).

Dentro do contexto fisiológico, a Ang II desempenha um papel na regeneração do leito vascular e do endométrio e inicia a menstruação por meio da vasoconstrição da artéria espiral. O equilíbrio entre Ang II e Ang-(1-7) pode regular a regeneração do endométrio e a atividade miométrica. Ademais, a ação da Ang II aumenta a proliferação de células epiteliais e estromais do útero e melhora a fibrose endometrial, um efeito que pode ser inibido pelas Ang-(1-7). Assim, nos casos em que há alteração da distribuição e disfunção da Ang II no endométrio, ocorre sangramento uterino disfuncional podendo ainda estar relacionado à endometriose hiperplásica. A intensa expressão de ECA2 e Ang II também apresenta efeitos deletérios ao se correlacionar com ao acometimento de metástases e com o prognóstico de carcinoma do endométrio (JING, et al, 2020).

No estudo feito por Qiu et al. (2020), 10 mulheres pós menopausa, internadas na UTI com quadro grave de COVID-19 tiveram resultado negativo para SARS-CoV-2 de amostra de fluidos vaginais testados com ensaios de RT-PCR. Comparativamente aos quadros anteriores de epidemia viral, Prisant et al. (2016) confirmaram a presença de Zika vírus no trato do sistema reprodutor feminino, enquanto Rodriguez et al. (1999) encontraram o vírus do Ebola no líquido vaginal de uma paciente ainda em recuperação da doença.

É importante destacar ainda que, diante do estudo feito por Qiu et al. (2020), houve achado da presença do vírus nas fezes de paciente com COVID-19, sugerindo outra via de transmissão possível para o vírus. Além disso, Cui et al. (2020) reportaram uma alta taxa de infecção entre parceiros

sexuais de 35 mulheres positivas para COVID-19, sugerindo a possibilidade de transmissão sexual.

O ECA2 é amplamente expresso na placenta humana (Valdes et al., 2006) tendo, de acordo com o banco de dados GeneCards, uma expressão ainda maior nesse sítio do que no pulmão, o que sugere uma possibilidade de infecção viral da placenta. Nas vilosidades placentárias, o ECA2 é principalmente expressa no sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, endotélio e músculo liso vascular das vilosidades secundárias. No estroma materno, a ECA2 é expressa no trofoblasto invasor e intravascular em células deciduais. A ECA2 também é encontrada no endotélio arterial e venoso e no músculo liso do cordão umbilical (Valdes et al., 2006; Jing et al., 2020), atingindo o nível mais alto de expressão no início da gestação (PRINGLE et al. ,2011).

Evidências epidemiológicas revelaram que mulheres grávidas têm um risco maior de sofrer doença e morte por infecções virais durante pandemias, a exemplo do H1N1 e do Ebola. Ademais, tais doenças tendem a resultar em aborto espontâneo, maturidade, restrição do crescimento fetal e morte, como ocorrido nos casos de MERS e SARS (HUSSEIN, 2020).

Ademais, embora a maioria dos humanos infectados por coronavírus, os últimos acometimento epidêmicos do SAR5S-CoV e do MERS-CoV, foram especialmente graves, com aproximadamente um terço das mulheres grávidas infectadas morrendo da doença (DASHRAATH, et al, 2020). Portanto, é imprescindível entender os mecanismos que põem essa população em risco para a posteriori projetar métodos apropriados de prevenção e tratamento adequados (ZHAO, et al, 2020).

3.2.2 Aspectos clínicos

A experiência de COVID-19 na gravidez é limitada, no entanto, já foram reportados casos de angústia fetal em parto prematuro, necessidade de ventilação mecânica e de cesariana com 30 semanas de gestação. Alguns riscos relatados da infecção por 2019-nCoV para as mulheres grávidas e para o feto foram o parto prematuro (20,8%, 25/120), sofrimento fetal (26,7%, 12/45),

ruptura prematura das membranas fetais (13,0%, 10/77), cesariana (92,6%, 63/68)(JING et al., 2020).

Durante a gravidez, a estrutura anatômica do sistema respiratório é alterada, fazendo que o vírus, transmitido por gotículas e aerossóis, seja mais facilmente inalada por mulheres grávidas. Além disso, o prognóstico é pior após a infecção quando comparado às mulheres não grávidas. As mudanças nos hormônios reprodutivos e no sistema imunológico durante a gravidez as tornam coletivamente mais suscetíveis a certas infecções. E, agravando ainda mais a situação, a enzima conversora de angiotensina ECA 2, receptor para o SARS-CoV-2, aumenta bastante durante a gravidez, quadro o qual pode tornar a mulher grávida ainda mais suscetível ao SARS-CoV-2 (ZHAO et al., 2020).

Testes realizados pelo banco de dados Human Protein Atlas e GeneCards mostraram a presença de ECA2 nos seios das mulheres e demonstraram que 1 de 3 amostras de leite materno foi positiva para 2019-nCoV em teste ácido, indicando a chance de transmissão por meio da amamentação. Nesses casos é aconselhado que as pacientes grávidas que sejam positivas para 2019-nCoV, realizem a alimentação artificial ou iniciem a amamentação apenas após um isolamento de 14 dias (JING et al., 2020).

A infecção 2019-nCoV de início precoce foi identificada em lactentes cujos swabs nasofaríngeos e anais foram positivos nos dias 2 e 4 de vida (Zeng et al., 2020) e um recém-nascido de mãe com COVID-19 apresentou anticorpos IgM elevados 2 horas após o nascimento (DONG et al. ,2020). Considerando que a identificação de 2019-nCoV em células epiteliais das vias aéreas humanas requer pelo menos 96 horas cultura (Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China, 2020) foi especulado que infecção intra-uterina com 2019-nCoV pode aparecer e os fetos podem ser infectados durante a gestação (JING et al., 2020).

Durante a ocorrência da gravidez fisiológica, pode ser apresentado a rinite gestacional, decorrente de estrogênio que geralmente afeta um quinto das mulheres no final da gravidez e resulta em congestão nasal acentuada e rinorréia. Esse quadro pode mascarar os sintomas de COVID-19, levando

derramamento viral não verificado e transmissão comunitária (JING et al., 2020).

A falta de ar, verificada em 18% dos pacientes com COVID-19, é outro fator que pode ser mascarado pela clínica de gravidez, a qual já apresenta dispnéia fisiológica devido ao aumento das demandas maternas de oxigênio para realizar o metabolismo da criança e devido a anemia gestacional. Além disso, os volumes pulmonares são alterados quanto à capacidade residual funcional, quanto ao volume expiratório final e quanto ao volume residual, os quais diminuem constantemente desde o início da gravidez (DASHRAATH et al., 2020).

Essas alterações fisiológicas durante a gravidez levam ao aumento da suscetibilidade ao vírus e a piores resultados infecciosos. Durante os quadros de SARS e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), por exemplo, até 35 e 41% das pacientes gestantes necessitaram de ventilação mecânica e a mortalidade chegou a taxa de 18 e 25%, respectivamente, o que nos incita a buscar meios para que o mesmo quadro não se repita na realidade da então epidemia de SARS-Cov-2 (Alzamora, et al, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No sistema reprodutor masculino, os testículos se apresentam como potencial órgão alvo para infecção de COVID-19, tendo a proporção de ECA2 superior a 1% se comparado a porcentagem existente no pulmão, e com sua expressão notavelmente maior dentre as células de Sertoli, se comparada as demais células testiculares. Além disso, a proporção de células positivas para ECA2 e o nível de expressão mostraram correlação com a idade, sendo maiores entre os indivíduos mais jovens, 30 anos, se comparado aos de idade mais avançada, 60 anos. Quanto à sintomatologia clínica, foi observado possíveis complicações como orquite e infertilidade, não tendo sido detectado, no entanto, o SARS-CoV-2 no sêmen humano, achado o qual não deleta, contudo, a possibilidade da presença do vírus no fluído seminal durante infecções agudas. No sistema reprodutor feminino, foi evidenciado

marcadores de ECA2 no ovário humano, em todas as fases de maturação folicular, e no endométrio, com maior medida dentre as células epiteliais. Os testes para SARS-CoV-2 nas amostras de fluidos vaginais tiveram resultado negativo, em contraste a alta taxa de infecção entre parceiros sexuais de mulheres positivas para COVID-1, o que sugere maior necessidade de estudos e investigações quanto à possibilidade de transmissão sexual do vírus. A transmissão vertical é também sugestiva, diante dos achados de ECA2 altamente expresso na placenta humana, tendo uma expressão ainda maior nesse sítio do que no pulmão. Informação preocupante vide a maior suscetibilidade de mortandade dentro das mulheres grávidas.

Nesse contexto, é imprescindível que sejam feitos mais estudos voltados a explorar a infecção por SARS-CoV-2 no sistema reprodutor, para que assim tenha-se mais ferramentas, visando o oferecimento de melhores tratamentos aos pacientes, bem como melhores medidas preventivas de contaminação, contágio e possíveis complicações advindas da infecção por COVID-19.

REFERÊNCIAS

ALZAMORA, M. C. et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission**. American Journal of Perinatology**, 2020.

BARRETA, M. H. et al. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 16, n. 2, p. 275-283, 2015.

CUI, P. et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. **MedRxiv**, 2020.

DASHRAATH, P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, 2020.

EVANS-HOEKER, E. A. et al. Major depression, antidepressant use, and male and female fertility. **Fertility and sterility**, v. 109, n. 5, p. 879-887, 2018.

FAN, C. et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. **MedRxiv**, 2020.

HOSIER, H. et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. **medRxiv**, 2020.

HUSSEIN, J. **COVID-19:** What implications for sexual and reproductive health and rights globally?. 2020.

JING, Y. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. **Molecular Human Reproduction**, 2020.

LI, R. et al. Potential risks of SARS-Cov-2 infection on reproductive health. **Reproductive BioMedicine** Online, 2020.

LIU, X. et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. **Science China Life Sciences,** p. 1-10, 2020.

MAYA, W. D. C.; DU PLESSIS, S. S.; VELILLA, P. A. SARS-CoV-2 and the testis: similarity with other viruses and routes of infection. **Reproductive BioMedicine Online**, 2020.

NILLNI, Y. et al. Mental health, psychotropic medication use, and menstrual cycle characteristics. **Clinical epidemiology**, v. 10, p. 1073, 2018.

PAN, F. et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. **Fertility and sterility**, 2020.

PEREIRA, V. M. et al. Gonadotropin Stimulation Increases the Expression of Angiotensin-(1—7) and Mas Receptor in the Rat Ovary. **Reproductive sciences**, v. 16, n. 12, p. 1165-1174, 2009.

PRISANT, N. et al. Zika virus in the female genital tract. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 9, p. 1000-1001, 2016.

QIU, L. et al. SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

REIS, F. M. et al. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 1, p. 176-181, 2011.

RODRIGUEZ, L. L. et al. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. **The Journal of infectious diseases**, v. 179, n. Supplement_1, p. S170-S176, 1999.

SHEN, Q. et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and Germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. 2020.

TANG, K.; GAOSHAN, J.; AHONSI, B. Sexual and reproductive health (SRH): a key issue in the emergency response to the coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Reproductive Health**, v. 17, p. 1-3, 2020.

VALDES, G. et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. **Placenta**, v. 27, n. 2-3, p. 200-207, 2006.

VAZ-SILVA, J. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1–7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. **Reproductive Sciences**, v. 16, n. 3, p. 247-256, 2009.

WANG, Z.; XU, X.. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. **Cells,** v. 9, n. 4, p. 920, 2020.

WENHAM, C.; SMITH, J.; MORGAN, R. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 846-848, 2020.

XU, J. et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). **Biology of reproduction**, v. 74, n. 2, p. 410-416, 2006.

YOUNIS, J. S.; ABASSI, Z.; SKORECKI, K.. **Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection**. 2020. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00183.2020. Acesso: 03 dez. 2020.

ZHAO, X. et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, p. 1, 2020.

SOBRE OS ORGANIZADORES

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1986); concluiu Residência Médica em Patologia pela Universidade Federal do Ceará (1987-1990); concluiu mestrado em Patologia pela Universidade Federal do Ceará (2004), área de concentração Medicina Tropical. Concluiu Doutorado em Farmacologia Pela Universidade Federal do Ceará (2012), área de concentração Farmacologia. Concluiu Pós-Doutorado pela Faculdade de Medicina do ABC-SP (2016), na área de concentração Saúde Coletiva. Atualmente é médico patologista – Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, exercendo a função como Diretor Técnico do Serviço de Verificação de óbitos de Barbalha. É Professor Adjunto em Patologia e Bioética no Curso de Medicina da Universidade Federal do Cariri. Exerce a função de Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri. É professor de Patologia e Ética Médica na Faculdade Estácio de Medicina de Juazeiro do Norte. Tem experiência na área de Patologia Cirúrgica, Patologia Clínica e Patologia Tropical, com ênfase em Ciências da Saúde, atuando principalmente nos seguintes temas: Oncofarmacologia e Patologia Tropical. É Conselheiro do Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – Seccional Cariri, onde exerce a presidência.

Maria do Socorro Vieira Gadelha

Integrante do Banco de Avaliadores do Sistema Nacional de Avaliação da Educação Superior - BASis / MEC. Possui Pós-Doutorado junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina do ABC (2015), área de concentração em Saúde Coletiva, em Santo André - SP. Mestre (1999) e Doutora (2005) em Zootecnia pela Universidade Federal do Ceará e Especialista em Técnicas de Diagnóstico em Patologia Aviária pela Universidade do Chile (1990). É graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Ceará (1988) e em Psicologia pelo Centro Universitário Dr. Leão Sampaio (2019) em Juazeiro do Norte - CE. No período de 2006 - 2013 exerceu a função de professora na Universidade Federal Rural da Amazônia - UFRA, onde ministrou as disciplinas de Avicultura, Suinocultura, Apicultura, Aquicultura e Coturnicultura para o Curso de Graduação em Zootecnia, no *Campus* de Parauapebas, estado do Pará. Participou como representante do Colegiado e exerceu o cargo de Vice-diretora do *Campus*. Coordenou o grupo de pesquisa Avicultura Caipira na Amazônia (Avicam) e o ApiFauna, com a colaboração de discentes de Zootecnia, Agronomia e Eng. Florestal, desenvolvendo atividade de pesquisa e extensão com enfoque na Avicultura Familiar e Meliponicultura. Atualmente é Professora Associada III da Universidade Federal do Cariri - UFCA, atuando como docente da Faculdade de Medicina e coordenadora do Curso de Medicina Veterinária. Exerce a função de coordenadora e responsável técnica do Biotério da Faculdade de Medicina / UFCA e do Laboratório de Escrita Científica (LABESCI/CNPq/UFCA) e preside o Comitê de Ética de Utilização de Animais - CEUA da Universidade Federal do Cariri (UFCA).

Organizadores:

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Maria do Socorro Vieira Gadelha

UFCA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI