

CAPÍTULO VII

O GENE ECA2 E A SUA RELAÇÃO COM A COVID-19

Maria Elvira Hort Reimer

Biomédica, Acadêmica de medicina
Estácio IDOMED - Instituto de Educação Médica, Jaraguá do Sul

Nathalia dos Reis Marques

Biomédica, Técnica de laboratório
Centro Universitário - Católica de Santa Catarina em Joinville

Luís Eduardo Maestrelli Bizzo

Biólogo, Docente da Escola da Saúde
Centro Universitário - Católica de Santa Catarina em Joinville

RESUMO

A COVID-19 (do inglês, *coronavirus disease 2019*), trata-se de uma infecção causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 que foi responsável por promover mais de 750 milhões de casos e cerca de 6,8 milhões de óbitos mundialmente desde o seu início, em dezembro de 2019 até fevereiro de 2023. Esse vírus afeta as células através do receptor de superfície Enzima de Conversão da Angiotensina II (ECA2), causando a infecção. Esse receptor é produzido por um gene que possui o mesmo nome (ECA2). Assim, realizou-se uma revisão de literatura com o objetivo de descrever o gene ECA2 e a sua relação com a infecção por SARS-CoV-2. Observou-se que o ECA2 possui um papel fundamental no organismo, por ser integrante do Sistema Renina-Angiotensina (SR-A). Contudo, verificou-se que quanto maior a expressão do gene ECA2, maior a suscetibilidade à COVID-19, ou seja, maior o aumento de chances de contaminação e agravamento de casos da doença. Assim, o gene e a proteína ECA2 demonstram ser alvos preferenciais para estudos de como ocorre a infecção pelo SARS-CoV-2 e de futuros tratamentos.

Palavras-chave: Enzima de Conversão da Angiotensina II, Sistema Renina-Angiotensina, Coronavírus, SARS-CoV-2, Infecção.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 que foi detectada primeiramente em dezembro de 2019. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a partir de março de 2020 essa doença foi caracterizada como uma pandemia, ou seja, uma doença disseminada em escala global. Ela foi responsável por promover mais de 750 milhões de casos e cerca de 6,8 milhões de óbitos mundialmente do seu início até fevereiro de 2023. Desse modo, surge a necessidade de buscar informações sobre o SARS-CoV-2 e como o organismo reage à sua infecção (WHO, 2023).

Recentemente, constatou-se que uma proteína transmembranar denominada de Enzima de Conversão da Angiotensina II (ECA2), constitui o principal meio de entrada nas células do coronavírus. Assim, ela está relacionada ao aumento de chances de contaminação e agravamento de casos da COVID-19. Apesar de atuar como um receptor dos vírus, a ECA2 possui importante papel no funcionamento do organismo, sendo um integrante essencial do Sistema Renina-Angiotensina (SR-A) (FRANCISCHETTI; FRANCISCHETTI; ABREU, 2005).

Essa proteína é produzida por um gene de mesmo nome (ECA2) e quanto mais proteínas ECA2 são produzidas, mais entradas para o vírus existem, ou seja, mais células podem ser infectadas; o que aumenta a suscetibilidade à doença (PINTO *et al.*, 2021). Logo, o gene de produção da ECA2 se torna um alvo de estudos com o objetivo de auxiliar na descoberta da ação do Coronavírus, proporcionando o desenvolvimento de formas de prevenção e tratamento para a COVID-19. Assim, o objetivo deste estudo é descrever o gene e a proteína ECA2 e a sua relação com a infecção por SARS-CoV-2.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa sobre o gene ECA2 e sua relação com a COVID-19, através da busca de materiais científicos na plataforma de busca Google Acadêmico. A consulta foi feita com o uso de palavras-chave isoladas, sendo essas: ECA2, SR-A, Coronavírus, SARS-CoV-2, COVID-19. Foram selecionados materiais nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados após o início da pandemia de COVID-19, para caracterizar a relação entre a proteína e o vírus. Para a descrição da proteína e do gene ECA2, foram utilizadas referências mais antigas.

RESULTADOS

A COVID-19

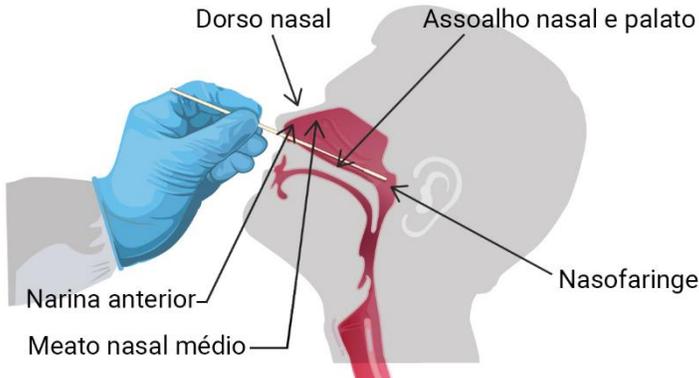
A doença COVID-19 é causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, traduzida como “coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave”. A doença foi nomeada do inglês “*coronavirus disease 19*”, traduzindo como doença do coronavírus, sendo o número referente ao ano de seu início, 2019. É transmitida através do contato direto com gotículas de saliva de pessoas contaminadas; a gravidade da doença varia de assintomática a quadros graves. Os possíveis sintomas incluem tosse, febre, perda do olfato e paladar, dificuldade para respirar, dores de cabeça, entre outros (CAI, 2021). Caso haja suspeita do indivíduo ter contraído a doença, deve-se procurar uma unidade de saúde para realizar os exames e, em casos de resultado positivo procurar assistência médica.

Diagnóstico

Para realizar o diagnóstico é avaliado o quadro clínico do paciente, ou seja, os sinais e sintomas que apresenta. Também, podem ser feitos exames de imagens, como tomografia computadorizada (utilizados tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento), e exames laboratoriais a partir de testes rápidos, sorologia e biologia molecular. O principal fator que diferencia qual teste laboratorial deve ser realizado é o tempo aproximado de infecção, sendo a sorologia e biologia molecular mais usadas na fase aguda (inicial) (CAI, 2021).

Dessa forma, dentre os exames de diagnóstico da COVID-19, a Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR) é o mais frequente, sendo indicado pela sua sensibilidade e rápida liberação de resultados. Nesse teste, é feita uma coleta com um *swab* na região do nariz e da garganta (Figura 1), local em que o vírus se aloja em maior quantidade. Neste teste, o material genético do vírus é identificado na amostra.

Figura 1 - Demonstração coleta com swab para diagnóstico da COVID-19



Fonte: <https://www.nupad.medicina.ufmg.br/doencas-infecciosas/instrucoes-coleta-covid-19/>

O exame do sangue do paciente é uma opção para o diagnóstico após 10 dias de infecção. Nestes casos a quantidade viral pode ser pequena, por isso a testagem envolve a detecção dos anticorpos humanos gerados para combater o SARS-CoV-2. Pode ser realizado o teste rápido de detecção de anticorpos IgM e IgG ou o exame laboratorial de sorologia (CAI, 2021).

Prevenção

Como uma forma de preparar o sistema imunológico para entrar em contato com o vírus causador da COVID-19, foram desenvolvidas, por diversas instituições, vacinas que utilizam divergentes técnicas para estimular a produção de anticorpos contra o SARS-CoV-2. Entretanto, para serem aprovadas e aplicadas na população, elas necessitam estar de acordo com os pré-requisitos da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Pode-se citar como exemplo algumas vacinas que atendem as condições: *CoronaVac*, *AstraZeneca*, *Pfizer* e *Janssen*.

A *CoronaVac* foi desenvolvida pela empresa farmacêutica chinesa *Sinovac Biotech* e produzida pelo *Instituto Butantan*. Ela foi testada em mais de 12 mil voluntários de diversas idades (entre 18 e 59 anos) e não apresentou efeitos colaterais graves; somente 35% dos voluntários manifestaram alguma reação adversa, classificadas como grau leve (dor local e febre baixa) (SES/MG, 2021a).

Essa vacina é composta por partes do vírus inativado que permitem o reconhecimento dele pelo sistema imune humano. Assim, a produção do

imunizante consiste em inativar o coronavírus, tornando-o incapaz de infectar as células humanas. Após a aplicação da vacina, as células localizam e respondem a essas partes do vírus, produzindo os anticorpos. Para obter uma quantidade de anticorpos suficiente para uma resposta eficaz, é necessário fazer um reforço com a segunda dose da vacina, com um intervalo de 2 a 4 semanas entre as aplicações (SES/MG, 2021a; BUTANTAN, 2021).

A *CoronaVac* apresenta uma eficácia geral de 50,38%; entretanto, apresentou 100% de eficácia em casos graves e moderados e 78% nos casos leves da doença (esses dados são referentes à população do estudo, podendo ser divergente em populações maiores). Destaca-se que a eficácia se refere à capacidade do imunizante em fornecer proteção imunológica a um determinado agente (BUTANTAN, 2021).

Já a vacina *AstraZeneca* foi desenvolvida pelo grupo farmacêutico britânico *AstraZeneca*, em parceria com a Universidade de *Oxford*. Ela utiliza um vírus modificado para induzir a produção de anticorpos pelo sistema imune. Um vírus enfraquecido (adenovírus ChAdOx1) é modificado para não se multiplicar e porta parte do material genético do SARS-CoV-2 responsável pela produção da proteína *Spike* (que auxilia o vírus da COVID-19 a invadir as células humanas). Dessa forma, realizada a vacinação, o adenovírus começa a produzir essa proteína S, instruindo o sistema imunológico a eliminar toda partícula com essa proteína (SES/MG, 2021a).

A vacinação deve ser realizada do mesmo modo que a *CoronaVac*, porém com um intervalo de 12 semanas entre as aplicações. A eficácia geral dessa vacina está em torno de 70% (entre 62 e 90%) (SES/MG, 2021a).

Já a vacina da *Pfizer-BioNTech* utiliza biotecnologia com uso de RNA mensageiro (mRNA). Esse mRNA transporta uma “mensagem” que induzirá o organismo a produzir a proteína S (presente no coronavírus); com isso são produzidos anticorpos que, ao reconhecerem a proteína/vírus, induzem a resposta imune (SES/MG, 2021b).

Essa vacina apresentou eficácia de 95% após a aplicação das duas doses, com intervalo de 21 dias. Em geral, a vacina não apresenta muitos efeitos adversos, porém podem ocorrer dores no corpo, dor local, febre, vermelhidão, entre outros (SES/MG, 2021b; PFIZER, 2021).

A vacina *Ad26.COVS.2.S*, mais conhecida como *Janssen*, do grupo *Johnson & Johnson*, ganhou destaque por não necessitar de reforço (a primeiro momento). Estudos publicados pela companhia Janssen revelaram que a eficácia global da vacina é de 66,9%, após 14 dias da aplicação, sendo ela também bastante eficaz em casos graves (observa-se que nenhum dos pacientes imunizados necessitou de internação) (SES/MG, 2021c).

Essa vacina utiliza tecnologia biomolecular utilizando vetor viral (vírus modificado utilizado para estimular o sistema imune a produzir anticorpos). O vírus utilizado é o adenovírus tipo 26 humano não replicante - Ad26, que após ser tornado não replicante (sem capacidade de se replicar), carrega a parte do material genético do SARS-CoV-2 responsável pela produção da proteína S. Assim, quando o coronavírus entrar em contato com o nosso sistema imune, ele reconhecerá a estrutura e “atacará” o vírus (SES/MG, 2021c).

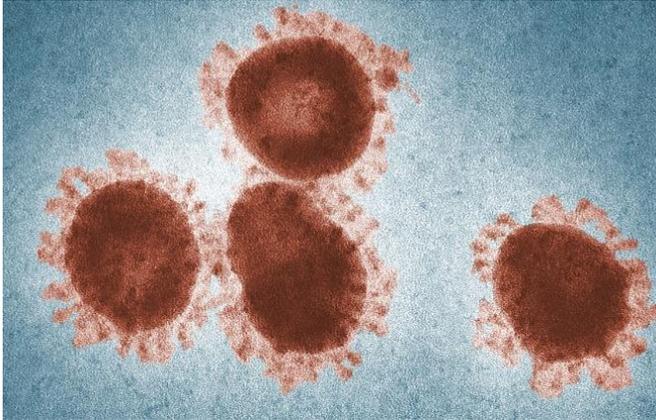
A *Janssen* pode causar efeitos colaterais no local da aplicação (dor, vermelhidão e inchaço) e gerais (náuseas, dores no corpo, febre, cansaço, entre outros). Essa vacina é contraindicada para indivíduos que apresentam alergia a algum componente da vacina (JANSSEN, 2021).

Progressivamente, foi indicado fazer mais doses de reforço das vacinas, não sendo mais necessário que a vacina aplicada seja do mesmo fabricante das outras doses (por exemplo as primeiras doses serem da *AstraZeneca* e a outra dose de reforço ser da *Pfizer*). A vacina bivalente da *Pfizer* passou a ser administrada recentemente. Essa vacina utiliza a tecnologia RNA mensageiro e compreende proteção contra mais de uma cepa da COVID-19.

O VÍRUS

O coronavírus é composto de um material genético de RNA de fita simples sentido positivo, sendo assim, ele serve diretamente para a síntese de proteínas. Com isso, quando a célula é infectada, a formação de novas cópias do agente ocorre com mais rapidez. Esse vírus mede cerca de cem nanômetros e é envolto por uma capa de gordura e proteínas, entre elas a proteína *Spike* (espícula glicoproteica) que se liga à enzima ECA2, tornando mais simples sua infecção. Destaca-se que o coronavírus recebe esse nome justamente pela proteína *Spike* gerar uma fisionomia semelhante à de uma coroa (Figura 2).

Figura 2 - Imagem colorida de microscopia eletrônica do coronavírus.



Fonte: Revista Pesquisa FAPESP, 2020.

Variantes

A mutação é uma alteração do material genético que ocorre naturalmente nos organismos. Nos vírus ela pode ocorrer durante a replicação (propagação do vírus no hospedeiro). Caso a mutação produza algum efeito benéfico ao vírus (como aumentar sua virulência ou diminuição da mortalidade do hospedeiro), por Seleção Natural ela tende a aumentar de frequência na população viral, sendo considerada uma nova variante (ver mais discussões sobre isso em Bizzo, 2021). As chamadas Variante de Interesse entram na lista da OMS após serem observadas em vários países ou após causarem transmissão comunitária. Adicionalmente, também tem-se o conceito de cepa, que refere-se a um organismo que sofre pelo menos uma alteração de suas características fenotípicas.

A primeira cepa da COVID-19 recebeu sua nomenclatura de acordo com o local que foi descrita, Wuhan, na China. Porém para evitar casos de discriminação, as novas cepas passaram a ser nomeadas com as letras do alfabeto grego, como alfa, beta, gama e delta.

Algumas destas variantes geraram grande preocupação na comunidade científica, por causarem casos mais graves e com maior transmissibilidade. A variante Alfa, por exemplo, apresenta infecção de 43 a 90 % mais grave que a forma original do COVID-19; já a Beta se mostrou menos transmissível que a alfa; a Delta possui carga viral 1000 vezes maior que a cepa original. De fato, as mutações no material genético viral tendem a

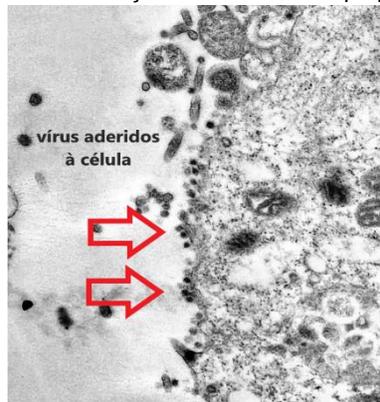
ocorrer com o aumento do número de casos e a possibilidade de novas variantes é enorme.

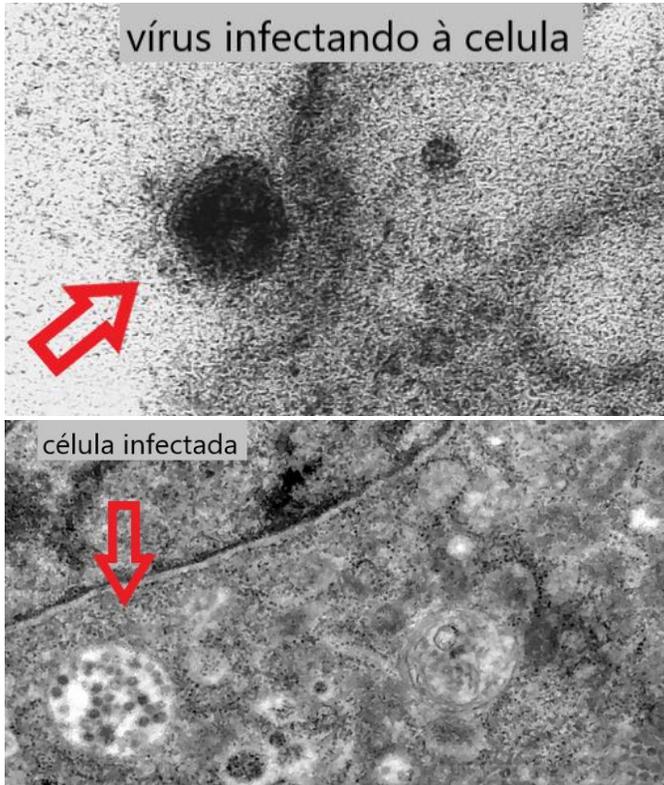
A INFECÇÃO

Para que ocorra a ligação entre o Coronavírus e o ECA2, é necessária a unidade proteína *Spike*. Essa unidade é responsável pelo reconhecimento do receptor e aderência à membrana da célula do hospedeiro. Ao se aproximar do receptor, ela é dividida em duas partes, denominadas S1 e S2; na subunidade S1 há o domínio de ligação com o receptor ECA2, o RBD (domínio receptor-obrigatório). Uma vez que ocorra a ligação, a proteína ECA2 é alterada para níveis baixos, o que faz com que o SR-A fique desregulado; aumentando os níveis de angiotensina II, de propriedades vasoconstritoras. Esse processo faz a permeabilidade capilar pulmonar aumentar, induzindo a insuficiência pulmonar aguda (SARS) (SILVA, 2018).

A entrada desse vírus nas células depende de outros fatores, como da serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2), responsável por modificar a proteína ECA2 para fazer com que o vírus entre. Com base nesses fatos, pode-se dizer que a entrada do SARS-CoV-2 nas células pode ser evitada por anticorpos neutralizadores da proteína S, por inibidores da TMPRSS2 (mesilato de camostatato), pelo bloqueio do RBD ou do receptor funcional da ECA2. Possíveis tratamentos podem incluir o aumento dos níveis da ECA2 ou uso de seus peptídeos derivados e anticorpos (SILVA, 2018; AGONDI, 2020). Pode-se observar o processo de infecção do vírus no corpo humano na Figura 3.

Figura 3 - Processo de infecção de célula do corpo por SARS-CoV-2.





(Fonte: Fiocruz. Adaptada por: Maria Reimer e Nathalia Marques, 2021).

A ENZIMA ECA2

A enzima ECA2 é uma proteína localizada na superfície das células do organismo e possui papel significativo no Sistema Renina-Angiotensina (SR-A), pois é responsável por induzir efeitos vasodilatadores através de seus produtos, o que provoca a diminuição da pressão arterial. Essa enzima atua de forma inversa a ECA, que tem a função de gerar produtos que provocam o aumento da pressão arterial a partir dos seus efeitos vasoconstritores (FRANCISCHETTI; FRANCISCHETTI; ABREU, 2005). Sabe-se que a enzima possui um domínio hidrofóbico e um domínio catalítico, sendo o último associado a duas funções, ou seja, está envolvido na reação de dois produtos diferentes (SILVA, 2018).

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

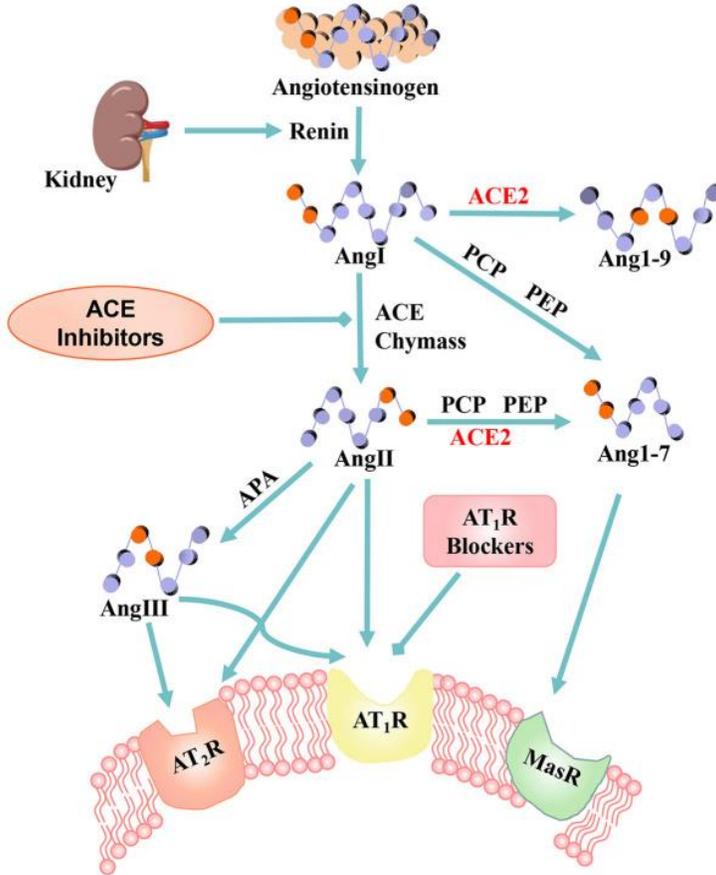
O SR-A é um constituinte do sistema endócrino que desempenha papel fundamental na regulação da pressão arterial, atuando na homeostase do corpo, ou seja, no seu equilíbrio. Ele está relacionado a processos fisiológicos como: alteração do volume sanguíneo, composição dos fluidos corporais, secreção do hormônio aldosterona e indução do crescimento celular (FREITAS, 2006).

O funcionamento do sistema tem origem no Angiotensinogênio, uma proteína circulante do organismo que juntamente com a renina, enzima produzida nos rins, é convertida em angiotensina I. Com a ação da Enzima de Conversão da Angiotensina I (ECA) são retirados dois aminoácidos da angiotensina I para produzir a angiotensina II, detentora de propriedades vasoconstritoras e liberadora de aldosterona, principal produto do SR-A. A secreção de aldosterona eleva a reabsorção de sódio e água nos rins, gerando seu efeito vasoconstritor; ocorrendo o aumento da quantidade de sódio no sangue e aumentando a pressão (FREITAS, 2006).

A angiotensina II pode ainda ser convertida pela enzima aminopeptidase A para gerar a angiotensina III, possuindo propriedades similares à angiotensina II, nos sistemas nervoso e cardiovascular (FREITAS, 2006). Através da ação da ECA2, os produtos do SR-A são degradados, gerando a angiotensina-1-9 (ang 1-9) e a angiotensina-1-7 (ang 1-7), responsáveis por colaborar com a regulação da homeostase. Sabe-se que a ECA2 possui maior afinidade com a angiotensina II, dessa forma, conclui-se que a sua principal função está na produção de ang 1-7 (SILVA, 2018).

Ademais, a ang 1-9 é um peptídeo que permanece inativo até se ligar a ECA e, então, liberar ang 1-7. Acredita-se que pode estar envolvida em uma das principais formas de regulação plaquetária. A angiotensina-(1-7) é capaz de regular a pressão sanguínea e atuar no crescimento celular. É também uma enzima essencial para a vasodilatação, sendo assim, fundamental para correta função dos músculos cardíacos e para o equilíbrio dos efeitos vasopressores da ECA (FREITAS, 2006) (Figura 4).

Figura 4 - A fisiologia do Sistema Renina- Angiotensina (SR-A).



Fonte: adaptado de CAI, 2021.

COMORBIDADES

Comorbidades como diabetes e hipertensão apresentam grandes relações com infecções mais graves e frequentes por COVID-19. Isso pode ser explicado pelo fato de que essas patologias são tratadas com medicamentos que contêm inibidores da ECA e bloqueadores do receptor da angiotensina II. Isso resulta em uma regulação positiva do ECA2, ou seja, o organismo compreende que há a falta da enzima e que a sua síntese em maior quantidade é necessária, conseqüentemente, aumentando a expressão desse gene, o que facilita a infecção da célula pelo vírus. Idosos

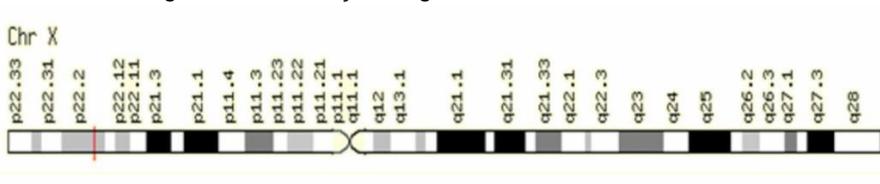
são mais propensos a desenvolver essas doenças, assim, compondo um grupo de risco no desenvolvimento de complicações ao contrair COVID-19 (SANARMED, 2021).

SCHOLZ (2020) aborda uma inter-relação entre COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, ECA2 e Nicotina. A nicotina possui propriedades vasoconstritoras que estimulam a maior expressão de receptores ECA2 nas células pulmonares; foi possível observar que em pacientes tabagistas e com doença pulmonar obstrutiva crônica, o risco da entrada do SARS-Cov-2 nas células é aumentado. Além disso, há o aumento da taxa de mortalidade, devido aos processos de inflamação desencadeados pelo tabagismo e comprometimento do sistema de defesa. Portanto, essas condições podem provocar a elevação da suscetibilidade e impactar de forma negativa na COVID-19.

O GENE ECA2

Descoberto em 2000, foi visto que a estrutura do gene ECA2 era muito semelhante à do ECA. O ECA2 se localiza no braço curto do cromossomo X (Xp22) e possui 18 éxons de extensão em pares de base (nucleotídeos de comprimento) (SILVA, 2018). A Figura 5 indica a localização do gene ECA2 no cromossomo (X); sendo o gene representado pelo traço em vermelho, situado entre as porções “p22.2” e “p22.12”.

Figura 5 - Localização do gene ECA2 no cromossomo X.



Fonte: Adaptado de SILVA (2018).

Esse gene é expresso em diferentes tecidos, como em células dos vasos sanguíneos, coração, rins, duodeno, intestino delgado, testículos e principalmente o pulmão. Estudos indicam que as células presentes no pulmão são as consideradas mais importantes na expressão do ECA2 (CAI, 2021). Como o aumento da expressão do gene está ligado à entrada do vírus e infecção, esses locais também são alvos do SARS-CoV-2. Diferentes manifestações do vírus no organismo podem ocorrer devido ao local de maior

concentração das proteínas, variando entre as pessoas (TANAKA *et al.*, 2020).

Observa-se que o gene apresenta muitos polimorfismos, causados por mutações no DNA e resultando em diferentes variantes. Algumas mutações não interferem no funcionamento da enzima, mas alteram a estrutura da molécula, podendo afetar a ligação do vírus com as células. Um estudo realizado na Itália analisou as variantes do gene ECA2 e relacionou com a maior suscetibilidade ao vírus. O país foi o primeiro a ter um surto de COVID-19 em um curto período de tempo e de letalidade consideravelmente mais elevada que a de outros países, como China e Coreia do Sul. Foram detectados neste estudo três variantes mais comuns do gene na população europeia não finlandesa e que não estão presentes na asiática. Estas variações na proteína afetam a entrada do vírus na célula devido aos seus aminoácidos presentes, aumentando a flexibilidade do contato (BENETTI *et al.*, 2020).

Ademais, um artigo avaliou a presença de uma nova transcrição curta no exon 11, que compreende um novo primeiro exon primeiramente não anotado (nomeado pelos colaboradores de exon 9a) e exon 10-19 do transcrição ECA2 longa. A transcrição longa está presente em diversas regiões, porém a transcrição curta está presente predominantemente nas vias aéreas (regiões de maior expressão do gene em questão), especialmente nas células primárias. É demonstrado que, em condições de supressão de IFN (interferon), como em infecção por SARS-CoV-2, esse gene não é induzido em mesmo grau que o ECA2 sem a transcrição. Este fato sugere que o gene transcrito pode executar importante função no mecanismo de defesa antiviral das vias aéreas (BLUME *et al.*, 2021).

Tratamento

Diversos tratamentos tem sido propostos para a COVID-19, com o intuito de combater o vírus ou amenizar os sintomas da doença.

De acordo com a ANVISA, há cinco medicamentos aprovados para uso, sendo três deles usados apenas em pacientes hospitalizados, são esses: Remdesivir, administrado apenas para pacientes com pneumonia, e capaz de diminuir a replicação do vírus; Sotrovimabe, anticorpo monoclonal que atua na proteína Spike do vírus; Baricitinibe, inibidor seletivo de enzimas envolvidas na inflamação do organismo (ANVISA, 2022).

Para os outros dois medicamentos que podem ser distribuídos para uso domiciliar e sob prescrição médica estão: Molnupiravir, antiviral que diminui

as chances do vírus se reproduzir e multiplicar; Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), antiviral que inibe a uma enzima que está envolvida na replicação do vírus, a protease (SECRETARIA DA SAÚDE, 2023).

Ainda, a hesperidina tem sido comentada como uma alternativa terapêutica para a COVID-19. Essa molécula é obtida da *Citrus aurantium* (também conhecida como laranja-azedo) e é afamada por sua ação antioxidante e antiinflamatória. Liu *et al.* (2021) abordam que a molécula (hesperidina) se liga apenas à interface entre o receptor ECA2 e a proteína S; fato que sugere que a hesperidina pode deter a interação do gene com o domínio de ligação ao receptor.

APLICAÇÕES DO ECA2

Estudos na área de cardiologia debateram recentemente sobre a relação entre a maior disponibilidade da ECA2 e a maior suscetibilidade para a infecção pelo SARS-CoV-2. É visto que o uso de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA) aumentam a expressão dos receptores da ECA2 em diversos tecidos. Esse procedimento é de grande importância no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, porém, houveram discussões a respeito da utilização desses meios para tratamento nos casos de COVID-19. Apesar de não estar ainda em uso pela falta de mais estudos, foi sugerido um efeito protetor dos IECA na redução de mortalidade durante infecção pelo SARS-CoV-2, além de nenhuma comprovação de aumento de risco em usuários de BRA (SCHOLZ, 2020).

CAMPAGNOLE-SANTOS (2020) apontou uma hipótese de que utiliza o ECA2 no tratamento da COVID-19. Nela é abordada a seguinte teoria: a ativação do receptor Mas (expresso no músculo liso do epitélio e em outros locais) pela Ang 1-7 ou juntamente com a administração da ECA2, que se conecta à proteína *spike* do vírus, podendo ser importantes medidas aditivas para controlar a resposta inflamatória mediada pelo coronavírus no pulmão. Ademais, em casos de inflamações pulmonares (asma, fibrose pulmonar, enfisema pulmonar, entre outros) a administração da ECA2 diminuiu a síntese de citocinas e quimiocinas, a migração de células inflamatórias para o pulmão e também melhorando a função pulmonar.

Ademais, a redução ou inibição da expressão do ECA2 pode diminuir a entrada do vírus na célula. Para isso, utilizando a técnica moderna de edição genética Crispr-Cas9, foi possível introduzir mutações específicas no exon 1 do gene ECA2; as modificações ocorreram na hélice alfa do gene, não

provocaram alterações significativas na formação do gene nem a função da ECA2 e ainda geraram enfraquecimento da capacidade de entrada do vírus nas células (TANAKA *et al.*, 2020). Assim, com mais estudos aprofundados na área, pode-se encontrar formas de prevenção e tratamento da COVID-19 a partir da sua ação e regulação, e o gene ECA-2 é um importante alvo.

CONCLUSÕES

Dessa forma, pode-se compreender que a proteína ECA2 é uma peça fundamental na infecção do SARS-CoV-2 nos humanos e a regulação da sua expressão pode afetar a gravidade da doença. Por estas características, estudos sobre as variantes do gene ECA2 e seus efeitos na proteína ECA2 podem ser cruciais para o desenvolvimento de novas tecnologias biomédicas que visem a prevenção à infecção pelo SARS-CoV-2 e o tratamento da COVID-19.

REFERÊNCIAS

AGONDI, Rosana Câmara *et al.* COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2 and hydroxychloroquine. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, São Paulo, v. 4, n. 1, jan. 2020. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1075. Acesso em: 1 dez. 2020. (AGONDI, 2020)

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos aprovados para tratamento da Covid-19**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em 24 mar. 2023.

BENETTI, E., *et al.* **ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population**. *Eur J Hum Genet* 28, 1602–1614 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0691-z>

BIZZO, Luís. **Pandemia da COVID-19: a evolução sob nossos olhos**. *Genética na Escola* 16.2 (2021): 450-457.

BUTANTAN, Instituto. **CoronaVac: tudo que você sempre quis saber e não tinha para quem perguntar**. 2021. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/coronavac-tudo-que-voce-semprer-quis-saber-e-nao-tinha-para-quem-perguntar>. Acesso em: 09 mai. 2021.

BLUME, Cornelia *et al.* **A novel ACE2 isoform is expressed in human respiratory epithelia and is upregulated in response to interferons and RNA respiratory virus infection.** Nature Genetics, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 205-214, 11 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-020-00759-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41588-020-00759-x>. Acesso em: 23 ago. 2021.

CAI, Liyang *et al.* **Determining available strategies for prevention and therapy: Exploring COVID-19 from the perspective of ACE2 (Review).** Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576441/>. Acesso em: 18 abr 2020. (CAI,2021)

CAMPAGNOLE-SANTOS, Maria Jose *et al.* "ECA2 uma faca de dois gumes?". **Sociedade Brasileira de Hipertensão**, [s. l], v. 0, n. 0, p. 0-0, abr. 2020. UFMG. Disponível em: <https://www.sbh.org.br/wp-content/uploads/2020/04/SBH-COVID19.pdf>. Acesso em: 4 dez. 2020. (CAMPAGNOLE-SANTOS, 2020)

FANG Lei, KARAKIULAKIS George, ROTH, Michael. The Lancet Respiratory Medicine. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext). Acesso em: 21 abr 2021. (FANG, KARAKIULAKIS, ROTH, 2020).

FRANCISCHETTI A.; ABREU V.G.A. **Emergência de um Novo Modulador Cardiovascular - A 2ª enzima de conversão da Angiotensina 2 (ECA2).** Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2005_01/a2005_v18_n01_art04.pdf. Acesso em: 27 nov. 2020. (FRANCISCHETTI; FRANCISCHETTI; ABREU, 2005)

FREITAS, Sílvia Regina Sampaio. Epidemiologia Genética da Hipertensão Arterial Primária em Populações Brasileiras: estudo de polimorfismos em genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e fatores clínicos/antropométricos.. 2006. 196 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9105/2/silvia_freitas_ioc_dout_2006.pdf. Acesso em: 30 nov. 2020. (FREITAS, 2006)

JANSSEN. **Autorização de Uso Emergencial (AUE) da vacina da Janssen contra COVID-19 pela Anvisa.** Disponível em: <https://www.janssen.com/brasil/covid19>. Acesso em: 01 ago. 2021.

LIU, Hui-min et al. **Screening S protein–ACE2 blockers from natural products: strategies and advances in the discovery of potential inhibitors of COVID-19.** European Journal of Medicinal Chemistry, v. 226, p. 113857, 2021.

MINISTÉRIO DA ECONOMIA. **Observatório de Tecnologias Relacionadas à COVID-19: Ciência.** Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Ciencia>. Acesso em: 28 out. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O que é COVID-19. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>. Acesso em: 3 dez. 2020. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020)

MUSHTAQ, Hussain et al.. Journal of Medical Virology. **Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARSCoV2 spike protein.** Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25832>. Acesso em: 21 abr 2021. (MUSHTAQ et al., 2020)

PFIZER. **COVID-19 - PRINCIPAIS PERGUNTAS & RESPOSTAS SOBRE VACINA PFIZER E BIONTECH.** 2021. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/covid-19-coronavirus/covid-19-principais-perguntas-respostas-sobre-vacina-pfizer-e-biontech>. Acesso em: 01 ago. 2021.

PINTO, Bruna et al.. The Journal of Infectious Diseases. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/222/4/556/5856139>. Acesso em: 21 abr 2021.

SANARMED. COVID-19 e Cloroquina: Há estudos suficientes que justifiquem seu uso? | Colunistas. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/covid-19-e-cloroquina-ha-estudos-suficientes-que-justifiquem-seu-uso-colunistas>. Acesso em: 22 abr 2021.

SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro et al. COVID-19, **Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 4, n. 115, out. 2020. CARTA CIENTÍFICA. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2020001200708&script=sci_arttext. Acesso em: 4 dez. 2020.

SECRETARIA DA SAÚDE. **Medicamento para tratamento da covid-19 é distribuído gratuitamente pelo SUS.** 2023. Disponível em:

<https://saude.rs.gov.br/medicamento-para-tratamento-da-covid-19-e-distribuido-gratuitamente-pelo-sus>. Acesso em 24 mar. 2023.

SESMG - SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, Coronavírus. **Vacinação Covid-19: Coronavac e Astrazeneca/Oxford**. Elaborado por: Vitor Yukio Ninomiya. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/229-vacinacao-coronavac-astrazeneca-oxford>. Acesso em: 09 maio 2021.a

SES/MG - SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, Coronavírus. **Vacinação Covid-19: "Comirnaty" (Pfizer-Biontech)**. Elaborado por: Vitor Yukio Ninomiya. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/329-vacinacao-covid-19-pfizer-biontech>. Acesso em: 01 ago. 2021.b

SES/MG - SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, Coronavírus -. **Vacinação Covid-19: Janssen (Johnson & Johnson)**. Elaborado por: Vitor Yukio Ninomiya. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/331-vacinacao-covid-19-janssen>. Acesso em: 01 ago. 2021.c

SILVA, Elisângela Gomes da. Avaliação Clínica e Molecular dos Polimorfismos dos Genes Eca 1 e Eca 2 na Susceptibilidade à Nefropatia Diabética. 2018. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Go, Goiânia-Go, 2018. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/9744/5/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20-%20Elis%c3%a2ngela%20Gomes%20da%20Silva%20-%202018.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2020.

TANAKA P.P. *et al.* A Crispr-Cas9 System Designed to Introduce Point Mutations into the Human ACE2 Gene to Weaken the Interaction of the ACE2 Receptor with the SARS-CoV-2 S Protein. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0134/v1>. Acesso em: 21 abr 2021.

TZANNO-MARTINS, Carmen. Pandemia covid-19: das máscaras de carnaval às máscaras cirúrgicas. **Brazilian Journal Of Nephrology**, São Paulo, v. 3, n. 42, p. 0-0, set. 2020. PERSPECTIVAS/OPINIÃO. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002020000300361&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 27 nov. 2020.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19)**. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 23 fev. 2023.
FRANCISCHETTI E.A.;