

## Efeitos da infecção por Sars-Cov2 sobre a expressão de proteínas neuronais

**Valdinei Mota<sup>1</sup>, Nathalia Helena Vieira Ribeiro<sup>1</sup>, Aline Ramos<sup>1</sup>, Isabella Freitas da Silva<sup>3</sup>; André Alves Bezerra<sup>3</sup>; Gilmar Cardozo de Jesus<sup>3</sup>, Bruno Fernando Moneta Moraes<sup>3</sup>; Bruna Fenocchi Guedes Campos<sup>3</sup>; Marcel Fernando Inácio Cardozo<sup>3</sup>, Eduardo José Caldeira<sup>2</sup>, Amilton Iatecola<sup>1,2,3</sup>, Marcelo Rodrigues da Cunha<sup>1,2,3</sup>, Gisele Massarani Alexandre de Carvalho<sup>3</sup>, Patrícia Canossa Gagliardi<sup>4</sup>, Erick Eduardo da Silveira<sup>4</sup>, Anassilton Moreira de Andrade Junior<sup>4</sup>, Helen Baptista Abud<sup>4</sup>, Caio Biasi<sup>5</sup>, Victor Augusto Ramos Fernandes<sup>1,2,3\*</sup>**

1. Laboratório de Anatomia do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio – CEUNSP. Universidade Cruzeiro do Sul.
2. Laboratório de Morfologia e Regeneração Tecidual da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Departamento de Morfologia e Patologia Básica.
3. Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio – CEUNSP. Universidade Cruzeiro do Sul.
4. Laboratório de Anatomia. Centro Universitário Padre Anchieta, UniAnchieta.
5. Universidade Federal da Bahia - UFBA

\*Autor de correspondência: Victor Augusto Ramos Fernandes. victorfernandes@g.fmj.br

Todos os autores deste artigo declaram que não há conflitos de interesses.

*Artigo original: Ciências da Saúde.*

### Resumo

A doença COVID-19, causada pela nova cepa de Coronavírus SARS-cov 2, é atualmente uma das causas de morte mais comum no planeta. Analisar os efeitos da infecção por SARS-cov 2, sobre a expressão de proteínas, poderá auxiliar significativamente na compreensão da interação do vírus com o organismo e seu potencial infeccioso, bem como suas possíveis consequências neurológicas. Esta revisão tem como objetivo sintetizar evidências crescentes sobre os efeitos da infecção por SARS-cov 2 sobre a expressão de proteínas e correlacioná-las com os sintomas clínicos e possíveis efeitos neurológicos oriundos desta infecção. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane, fazendo uso dos descritores “sars-cov2” and “COVID19” and “ACE2” and “TMPRSS2” and ‘protein expression”. Os estudos foram incluídos de acordo com uma estratégia de busca pré-definida e respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão quanto ao corte temporal e qualidade do estudo publicado. O Coronavírus, SARS-cov 2, que causa a COVID-19, tem ação contagiosa e disseminação pelo organismo humano por meio da clivagem do vírus via proteína Skype, que se instala no hospedeiro humano por meio das proteínas ACE2 e TMPRSS2, que por sua vez causa infecções em

diversos órgãos, principalmente nas vias aéreas superiores e inferiores e nos casos mais graves atingem via de expressões neuronais e todo os sistemas biológicos humanos, podendo acometer fatalmente o organismo humano. Os sintomas associados ao comprometimento neuronal são dores de cabeça, confusão mental e dificuldade de concentração. Os tratamentos ainda são incertos e pouco precisos. Atualmente, não há consenso quanto à terapêutica a ser administrada para o tratamento de COVID19 sobre uma perspectiva neurológica.

**Palavras-chave:** SARS-cov 2; COVID-19; ACE2; TMPRSS2; Proteínas Neuronais

## Effects of sars-c0v2 infection on neuronal protein expression

### Abstract

COVID-19 disease, caused by the new strain of Coronavirus SARS-cov 2, is currently one of the most common death causes on the planet. Analyzing the effects of SARS-cov 2 infection on the expression of neuronal proteins could significantly help to understand the interaction between the organism, its infectious potential, as well as its possible neurological consequences. This review aims at synthesizing growing evidence on the effects of SARS-cov 2 infection on the expression of neuronal proteins and its relation with the clinical symptoms and possible neurological effects caused by this infection. An integrative literature review has been carried out, using the MEDLINE/PubMed, Virtual Health Library and Cochrane databases, using the descriptors “sars-cov2”, “COVID19”, “ACE2”, “TMPRSS2” and “neuronal protein”, according to a pre-defined search strategy and respecting the inclusion and exclusion criteria regarding to the time frame and quality of the published study. Coronavirus, SARS-cov 2, which causes COVID-19, has a contagious action and spreads throughout the human body through the cleavage of the virus via Skype protein, which installs itself in the human host through the ACE2 and TMPRSS2 proteins, which causes infections in several organs, mainly in the upper and lower airways, and in the most severe cases, they affect via of neuronal expressions and all the human biological systems, and may affect the human organism seriously, leading to death. Symptoms associated with neuronal impairment are headaches, mental confusion and difficulty concentrating. Treatments are still uncertain and inaccurate. There is currently no consensus on the therapy to be administered for the treatment of COVID19 from a neurological perspective.

**Key words:** SARS-cov 2. COVID-19. ACE2. TMPRSS2. Neuronal Protein.

### Introdução

A patologia causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) se tornou um desafio global de proporções catastróficas, que desafia a saúde pública em todo o mundo<sup>1</sup>. Essa doença recém-surgida se espalhou em quase todos os países e infectou milhões de pessoas em todo o planeta. Sua infecção, que não se limita ao sistema respiratório, mas envolve vários sistemas do organismo humano, pode levar ao comprometimento de múltiplos órgãos<sup>1</sup>. As alterações degenerativas teciduais ocorrem devido a invasão viral direta, consequências indiretas ou por meio de uma resposta imune descontrolada<sup>1,2</sup>. A síndrome respiratória aguda grave do coronavírus (SARS-cov 2) alcança o tecido cortical pelas vias hematogênica e neural,

acompanhada de disfunção da barreira hematoencefálica. O envolvimento do sistema nervoso central é agora suspeito de estar entre as principais causas de morte<sup>3</sup>.

Os vírus são umas das estruturas mais simples que existem. Todavia, possuem mecanismos complexos para replicação e manutenção na natureza. Os vírus têm um invólucro de proteína, no qual, em seu interior, encontra-se o ácido nucléico (formado por DNA ou RNA). Alguns vírus têm um invólucro extra, denominado por envelope viral<sup>4</sup>. O Sars-cov2 possui esse tipo de estrutura, aspecto especialmente importante, haja vista que confere mais proteção ao agente. Os vírus precisam reconhecer as proteínas das células hospedeiras, que neste caso, do Sars-cov2, a proteína envolvida na atividade de reconhecimento é a glicoproteína Spike<sup>4,5</sup>.

A glicoproteína Spike reconhece um receptor abundantemente presente em células humanas, a enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2 (ACE-2), a qual encontra-se presente na membrana citoplasmática das células do trato respiratório e endoteliais, por exemplo, e ao fazer o reconhecimento, inicia o processo clivagem de domínios citoplasmáticos que irão culminar, em última instância, em uma replicação do material genético no interior da célula humana, fazendo uso de sua maquinaria de síntese proteica<sup>6</sup>. A protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) efetiva a invasão viral por meio da clivagem do envelope e do nucleocapsídeo<sup>6,7</sup>.

Uma vez no interior das células humanas, a replicação viral gera proteínas derivadas do código genético do Sars-cov2, nas quais, em sua grande maioria, causam reações imunomediadas, de grande intensidade ao hospedeiro. Deste modo, a presente revisão integrativa da literatura tem como objetivo descrever as proteínas afetadas e relacionadas com o processo de infecção por Sars-cov2

## Método

A presente revisão integrativa da literatura selecionou artigos das bases de dados MEDLINE/PubMed e BVS (Biblioteca Virtual da Saúde). Foram incluídos neste estudo: artigos completos, publicados entre 2020 e 2021, em língua inglesa e em língua portuguesa, cuja metodologia adotada permitissem obter evidências fortes (níveis 1 e 2), ou seja, revisões sistemáticas de múltiplos ensaios clínicos randomizados controlados e ensaios clínicos randomizados, relatando dados sobre as expressões das proteínas associadas ao COVID-19, com apresentações específicas desde sua clivagem com o hospedeiro até as observações patológicas oriundas das infecções. Foram excluídos estudos em que o texto completo não estivesse disponível ou estudos relacionados a outros efeitos tardios, que não os delimitados.

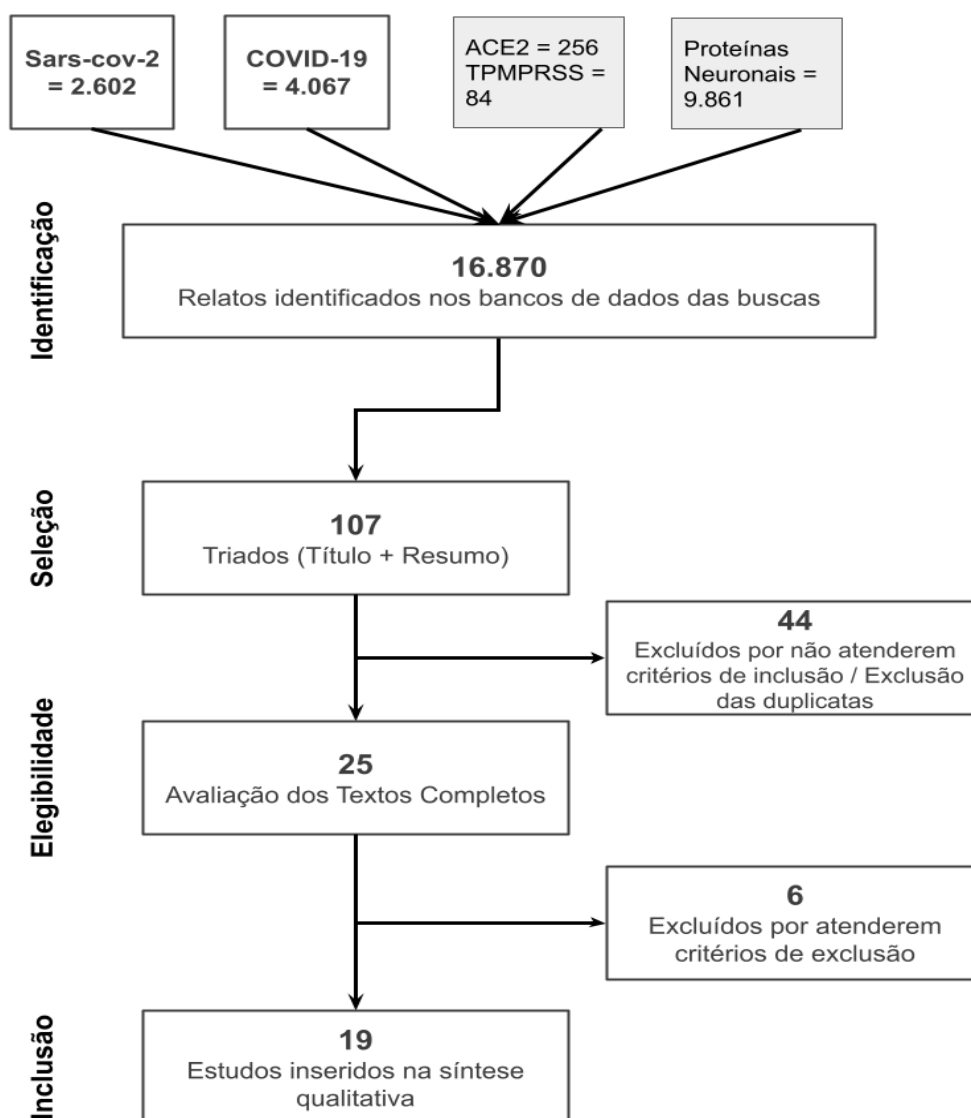
A busca foi realizada em agosto de 2021, pelo acesso *on-line* e pautou-se pelos critérios de inclusão e exclusão. Para a coleta de dados dos artigos que foram incluídos nesta revisão integrativa, foi elaborado

um protocolo que contemplava os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo e identificação dos critérios de inclusão e exclusão.

Para a análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foi utilizado um quadro sinóptico, especialmente construído para esse fim, que contemplou os seguintes aspectos, considerados pertinentes: nome do estudo; autores e ano; objetivos do estudo; resultados e conclusões (Quadro 1).

A apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos foi feita de forma descritiva, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, fornecendo subsídios para possíveis tomadas de decisões futuras por profissionais da saúde.

**Figura 1.** Diagrama de fluxo da seleção de artigos relevantes.



## Resultados

O vírus causador da COVID-19 tem característica zoonótica, é de alta adaptação e transmissibilidade, o que ocasionou uma pandemia mundial<sup>7</sup>. A existência do vírus em seus reservatórios naturais (espécies não humanas) já era conhecida e o salto das espécies se deu pela invasão desorganizada da ação dos humanos em habitats originais de outras espécies<sup>8</sup>.

As mutações de vírus são comuns, o próprio coronavírus apresentou mutações, identificadas como o SARS-Cov e o MERS-Cov, em outras épocas, até chegar ao atual COVID-19, que ocorreu em 2019. Esta última mutação diferencia-se das outras devido às patologias e ao grau de infecções que, no organismo humano, pode levar a desfecho fatais<sup>9</sup>.

O contágio do vírus em humanos se dá pelas vias respiratórias, enquanto a clivagem do vírus no organismo se dá pela glicoproteína Spike do vírus, que adere e invade as células, por meio da associação das proteínas ACE2 e TPMRSS2 humanas<sup>1,4,9</sup>.

Diferentemente dos outros coronavírus, o COVID-19 se distingue dos demais especificamente em relação aos sistemas acometidos. SARS-Cov e o MERS-Cov atuam principalmente nas vias respiratórias superiores e inferiores. O COVID-19, devido a sua capacidade de clivagem, pode infectar um número maior de órgãos, tais como o estômago, intestino e o sistema nervoso central<sup>10,11</sup>.

**Tabela 1.** Estudos identificados e contemplados na presente revisão integrativa

| <b>Autores, ano</b>                               | <b>Objetivo</b>   | <b>Sintomas ou Diagnósticos</b>  | <b>Principais achados</b>   | <b>Proteínas Neurais Expressas</b>   | <b>Conclusão</b>  |
|---|---|--|---|--|---|
| CUI, Jie; LI, Fang; SHI, Zheng-Li, 2019           | Identificar o vírus e seu patógeno  | Identificar o Covid-19 que causa a Síndrome respiratória aguda grave   | Saber que o SARS-Cov, o vírus originário, veio de uma espécie de morcegos.  | Encontrada a proteína Skype, S, do vírus.  | A transmutação do vírus e adaptação em humanos causou a pandemia de COVID-19.   |
| EL-SAYED, Amr; ALEYA, Lotfi; KAMEL, Mohamed. 2021 | Reconhecer o COVID-19 como uma doença emergente neurológica   | A doença atinge o sistema respiratório através das vias hematogênicas, causando falência de múltiplos órgãos, inclusive atingindo o cérebro.   | A ligação e clivagem do vírus ao hospedeiro..   | A proteína S, do vírus, se liga às proteínas ACE2 e TMPRSS2 do hospedeiro através do processo de glicosilação.   | O processo de clivagem da proteína S, interage com as proteínas humanas   |
| LAHIRI, Durjoy <i>et al.</i> 2020                 | Identificar o potencial neuro invasivo de um patógeno respiratório primário   | Os primeiros Sars-Cov e Mers-cov, são vírus que causam patógenos respiratórios sem grandes complicações.   | É amplamente divulgado que o vírus SARS-COV 2, já existiam em seus reservatórios naturais.  | O poder infeccioso dos coronavírus anteriores ao CoVID-19, atingiam as vias respiratórias superiores causando um resfriado e o Mers-Cov, poderia evoluir para uma pneumonia        | Devido às atividades humanas como agricultura e urbanização, é possível a oportunação do pulo do patógeno de uma espécie para os humanos.             |
| ROMÁN, Gustavo C. <i>et al.</i> 2020              | Reconhecer os distúrbios neurológicos s.  | Pacientes que tiveram COVID-19, tiveram envolvimento neurológico substancial.  | O vírus se prolifera, através da clivagem da sua proteína S, que se liga às proteínas ACE2 humanas, causando complicações neurológicas.   | Estudos demonstram que a infecção de SARS-COV 2 afeta o SN pela ligação aos receptores ACE2 e que afetam também o SNP e os músculos ACE2.  | Pacientes de COVID-19 sofrem envolvimento neurológico substancial, o vírus se prolifera e se liga aos receptores ACE2.                                |
| GULATI, Aishwary <i>et al.</i> 2020               | Revisar no contexto da pandemia de COVID-19, abrangendo as manifestações do coronavírus sobre a expressão global de mortes. | Causador de manifestações patogênicas além da síndrome respiratória, cardiovasculares, hepatobiana, gastrintestinais, renais, neurológicas, musculocutanas, hematológicas e obstetrícia. | Já se sabe que as proteínas tanto do vírus, S, quanto as do hospedeiro humano, ACE2 e TMPRSS2, são as principais responsáveis pela clivagem do vírus e pelo seu potencial infeccioso. | Sabe-se que as proteínas tanto do vírus, S, quanto as do hospedeiro humano, ACE2 e TMPRSS2, são as principais responsáveis pela clivagem do vírus e pelo seu potencial infeccioso. | A rapidez de transmissibilidade e de mortes ocasionadas pelo COVID-19, requer emergência nos achados de terapias e controle da disseminação do vírus. |

Efeitos da infecção por Sars-c0v2 sobre a expressão de proteínas neuronais

|                                      |  |  |  |  |   |
|--------------------------------------|--|--|--|--|---|
| MEO, SA <i>et al.</i> 2020           | , Comparar a prevalência e características biológicas e clínicas dos SARS-cov e MERS-cov   | Originou-se em Wuhan, na China, COVID-19, contém emergentes e reemergentes as características biológicas e clínicas, comparadas aos vírus anteriores.          | Caracterizar as diversas expressões epidemiológicas e biológicas, do vírus que o torna mais contagioso e mortal que seus precedentes.                      | Entender o processo de contágio, via proteínas neuronais e suas expressões, podem ajudar a compreender seu alto grau de contágio e potencial letalidade      | Observar a velocidade de contágio e disseminação do novo coronavírus e seu potencial patogênico é a principal preocupação desse pandemia, principalmente devido a sua letalidade.   |
| SENAPATI, S, <i>et al.</i> 2021      | Observar, ontribuições da ACE2 e Tmprss2 humanas na determinação das interações patógeno - hospedeiro de COVID-19                        | A estabilidade estrutural, a afinidade de ligação e o nível de expressão dessas três proteínas, são os principais fatores de sustentabilidade para a COVID-19. | Interações específicas de proteínas - proteínas (PPI) estão sendo identificadas, o que explica a singularidade de infecção por SARS-Cov-2.                 | A interação da proteína S, do vírus, com as moléculas ACE2 e Tmprss2 humanas, são cruciais e preciosamente mediadas pelos resíduos específicos.              | Relatórios recentes identificam vários resíduos da proteína S que interagem fisicamente com os receptores humanos ACE2 e a protose da membrana Tmprss2, determinam a virulência.    |
| FOUAD, Ghadha Ibrahim. 2021          | Observar, adaptação do vírus, seu potencial de transmissão e infectividade, induz manifestações neurológicas deletérias por meio do SNC. | Necessidade, urgente, de compreender a neuropatologia da COVID-19 para gerenciar o surto.  | Serão necessários novos estudos e observação das comorbidades oportunas, que afetam as funções vitais humanas.   | Devido a esta adaptação do vírus, sua transmissão e infectividade através da clivagem e virulência da infecção das proteínas neuronais                       | Necessidade urgente de compreender a neuropatologia de COVID-19, para gerenciar o surto de SARS-Cov 2 e suas comorbidades oportunas que afeta várias funções vitais do corpo humano |
| LIU, Jia <i>et al.</i> 2020          | Declaração pelo diretor Geral da OMS, do surto de CoVID-19   | A Instauração do surto de CoVID-19 apesar das semelhanças com outros coronavírus SARS-COV e MERS-COV, indicam a necessidade de novos estudos..                 | Nas estratégias terapêuticas para a infecção, nenhum tratamento antiviral específico está disponível.  | Observa-se as patologias e aspectos virológicos apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo, RNAemia, lesão cardíaca e (super) infecção secundária | É imperativo pesquisas e aplicações para identificação e alvos terapêuticos apropriados.  |
| GHEBLAWI, Mahmoud <i>et al.</i> 2020 | Identificar a perda da função ACE2 após a ligação por SARS-Cov 2.  | As proteínas S, virais, estão estabelecidas no tropismo do hospedeiro e representam um alvo chave para o desenvolvimento significativo da vacina.              | A descoberta da proteína ACE2, no ano 2000, foi um progresso para a elucidação de sua ação bioquímica, que conduz as manifestações sistêmicas da COVID-19. | Perda da função ACE2 após a ligação por SARS-Cov 2, é impulsionada pela endocitose e ativação da clivagem e processamento proteolítico                       | Compreender a clivagem da proteína S, do vírus com as proteínas humanas ACE2, são relevantes para compreender a patologia.  |

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| BERGER, Joseph R. 2020                      | Compreender as funções e interação da proteínas do vírus com as proteínas humanas                             | Nenhuma parte do neuroeixo é poupada, causando muitos distúrbios neurológicos.  | Pode ter muitos fundamentos fisiológicos e parecem as consequências da invasão viral direta do tecido SN.   | Tem o SARS-Cov 2 suas proteínas de pico que ditam o tropismo do tecido do SN, usando o receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ACE2) para se ligar às células.  | É fato que o processo infeccioso do vírus atinge o Sistema Nervoso Central através das células neuronais contagiadas.   |
| AZIZI, Sayed Ausim; AZIZI, Saara-Anne. 2020 | Adquirir o COVID19 e, entender a invasão viral por espectro após infecção de células epiteliais e endoteliais | Apresenta complicações neurológicas como perda do paladar, do olfato, derrame, delírios, sinais e sintomas neuromusculares  | O COVID-19 é um vírus zoonótico altamente adaptável.  | Usa ACE2 como receptor, as células epiteliais são responsáveis pelo local da infecção   | Percepção de que o envelope viral carregado de glicoproteína torna o vírus ágil e adaptável.  |
| SATO, Taku <i>et al.</i> 2021               | Observar as expressões das proteínas ACE1 e TMPRSS2   | O SARS-Cov depende da ligação de sua proteína spike a um receptor denominado enzima conversora angiotensina causando infecções                                    | Ligação da proteína spike com os receptores ACE1 e TMPRSS2 que aumenta a capacidade de invasão do SARS-Cov@ | Observar as expressões das proteínas ACE2 e TMPRSS2 no trato aerodigestivo superior e inferior e implicações  | Este estudo pode fornecer pistas potenciais para uma investigação mais profunda da patogênese da COVID-19.  |
| DONG, M., <i>et al.</i> 2020                | Observar a distribuição das proteínas ACE2 e TMPRSS2 e lesões extrapulmonares de COVID-19                     | Infecção viral de órgãos extrapulmonares e na manifestação de sintomas relacionados a outros órgãos em paciente com COVID-19                                      | Os pacientes graves com COVID-19 expressam lesões em vários órgãos  | Devido às proteínas ACE2 e TMPRSS2, serem amplamente distribuídas em tecidos dos órgãos humanos, suas infecções e agravamentos são maiores  | Compreender a infecção em tecidos dos órgãos humanos, suas infecções e agravamentos são maiores.  |
| LIU, Jia <i>et al.</i> 2020                 | Identificar o padrão de entrada viral no trato respiratório   | Indica-se que as mucosas nasais e pápulas salivares são mais receptivos devido a quantidade de proteínas ACE2 e TMPRSS2, o que explica a alta transmissibilidade. | Investigou o perfil do transcriptoma de sequenciamento de RNA de amostras de vias aéreas e mucosa oral.     | Abordar o padrão de expressão do receptor ACE2 da SARS-CoV-2 e da protease viral priming TMPRSS2 no trato respiratório, este estudo investigou o perfil do transcriptoma de sequenciamento de RNA de amostras de vias aéreas e mucosa oral. | Destaca-se que a mucosa nasal é o locus mais suscetível no trato respiratório para a infecção e replicação do SARS-CoV-2, é responsável pelo alto nível subsequente de transmissão de gotículas e deve ser o foco de proteção contra o SARS- Infecção por CoV-2, de acordo com uma análise virológica recente . |



## Discussão

As proteínas-chaves na atividade de invasão viral nas células epiteliais humanas são a ACE2 e a TMPRSS2, ambas localizadas em domínios não citoplasmáticos da membrana celular<sup>11</sup>. A glicoproteína Spike, responsável pela associação do fragmento viral ao hospedeiro, faz uso do aparato molecular em conjunto à proteína ACE2, para que viabilize a conexão com as células a serem infectadas, posteriormente, a proteína TMPRSS2 atua clivando o envelope viral e os demais constituintes, já oportunizando a entrada do material genético do vírus no interior da célula humana<sup>12</sup>. Como resultado, devido a presença de enzimas como a transcriptase reversa, o vírus passa a utilizar o aparelho de síntese proteica do hospedeiro para a produção de seus peptídeos<sup>13</sup>.

A sintomatologia derivada da infecção por COVID19 é bastante semelhante aos sintomas derivados de uma forte gripe, apresentando no paciente febre (com temperatura corporal que excede a 37,9°C), cefaléia, dores musculares e indisposição. Todavia, em associação a esses sintomas, há uma redução severa dos níveis de oxigênio circulante no paciente, caindo para aproximadamente 85%, além de tosse associada a comprometimentos pulmonares e uma condição inflamatória generalizada (conhecida em inglês pelo termo *cytokines storm*)<sup>14</sup>.

Os resultados dos estudos contemplados pela presente revisão mostram que existe uma infecção das células nervosas ocasionada pelo vírus Sars-cov2, resultando no paciente comprometimentos nervosos, oriundos deste processo infeccioso<sup>5</sup>. Não obstante, os achados sugerem que o processo de infecção do sistema nervoso ocorre por meio do acometimento do bulbo olfatório, estrutura neurossensorial localizada na região superior da concha nasal superior, no osso etmóide, a qual mantém relações com a cavidade nasal por meio de diminutos feixes nervosos, que seguem a essa concha para captação dos odores e cheiros. Desta forma, a carga viral alcançaria o sistema nervoso e com isso progride para regiões encefálicas sequencialmente<sup>15</sup>.

Os sintomas derivados deste possível comprometimento são observados e documentados na literatura. Identificou-se que os pacientes que foram acometidos por COVID-19 apresentam uma maior frequência de esquecimentos de eventos ocorridos há pouco tempo, uma reduzida capacidade de concentração, perdendo seu foco em tarefas que anteriormente não lhes causavam esse efeito, além de cefaléia e fadiga central. Esses sintomas são explicados pela alta carga de citocinas pró-inflamatórias, que são secretadas pelos componentes celulares do sistema imunológico, que geram, conseqüentemente, maior reatividade e progresso inflamatório no tecido. Fato este que dificilmente consegue ser tratado de modo assertivo, ocasionando no paciente maior convalescência de suas atividades funcionais<sup>14-15</sup>.

Diante dessa sintomatologia apresentada, muitos pacientes procuram por atendimento neurológico, todavia, atualmente, não há um tratamento consolidado para este tipo de condição derivada do acometimento por COVID19<sup>16</sup>.

Os avanços de terapias e tratamentos, bem como o desenvolvimento de imunizantes, seguem no sentido de identificar maneiras de interromper o avanço do vírus para o interior das células do hospedeiro, sendo, dessa forma, essencial identificar a função fundamental da glicoproteína Spike nesse contexto. Entende-se que o avanço da infecção se dá inicialmente pela associação da proteína Spike à enzima conversora de angiotensina (ECA), a qual permite que o vírus possa se associar a muitas linhagens celulares da espécie humana, uma vez que tal enzima encontra-se abundante em diversas células<sup>17,18</sup>. Em conjunto a isso, a protease TMPRSS2 facilita a clivagem do envelope viral e oportuniza o acesso do material genético no interior da célula do hospedeiro<sup>18-20</sup>.

A maquinaria de síntese proteica, em especial a atividade dos ribossomos (em suas subunidades maior e menor) é utilizada para leitura do RNAm viral, que foi sintetizado devido a presença da transcriptase reversa associada ao material genético do vírus no interior do nucleocapsídeo. Esse fato viabiliza, como produto final, a formação de proteínas potencialmente tóxicas para a espécie humana, que geram atividade imunológica devido ao reconhecimento dessas como antígenos pelos leucócitos polimorfonucleados e mononucleados. Assim, inicia-se o progresso inflamatório e a sobrecarga orgânica resultante da infecção<sup>19</sup>.

Quanto às aplicações práticas do presente estudo revisional, compreende-se que para os profissionais da saúde que irão atuar na investigação de métodos que possam reduzir os efeitos nocivos do acometimento por este vírus, o uso de agentes terapêuticos que possam inviabilizar a glicoproteína Spike apresenta-se como uma alternativa eficiente para bloquear o acesso do vírus às células humanas. Não obstante, ao realizar essa interferência, haveria menos efeitos colaterais associados ao uso de fármacos para o atendimento do paciente pós-infecção. Todavia, é importante salientar que a investigação de tais medicamentos não reduz a importância do uso de imunizantes, haja vista, somente estes têm se mostrado realmente eficientes para o combate do avanço da infecção viral<sup>4,8,18</sup>.

## Conclusão

As proteínas envolvidas na clivagem do vírus no organismo, ACE2 e TMPRSS2, são referidas em vários estudos como mediadoras da atividade infecciosa. As células nervosas podem ser infectadas por expressarem em seu domínio não citoplasmático das biomembranas esses peptídeos envolvidos no acometimento viral, provocando manifestações clínicas como dores de cabeça, confusão mental, esquecimento e redução da atenção. A busca por tratamentos

para essas condições ainda é bastante incerta, sendo o uso de imunizantes o método mais eficaz e mais adequado para se evitar o progresso da infecção viral.

## Referências

1. Andersen KG, et al. A origem proximal do SARS-CoV-2. *Nature medicine*. 2020; 26 (4): 450-452.
2. Azizi SA, Azizi Saara-Anne. Lesões neurológicas em pacientes com COVID-19: invasão viral direta ou lesão por espectador após infecção de células epiteliais / endoteliais. *Journal of neurovirology*. 2020; 1-11.
3. Berger JR. COVID-19 e o sistema nervoso. *Journal of neurovirology*. 2020; 26: 143-148.
4. Botteon KD. Coronavírus em humanos e pets: entenda as diferenças, Coordenadora Técnica Especialista da área de Pets da Boehringer Ingelheim Saúde Animal, disponível em: <https://www.boehringer-ingelheim.com.br/quem-somos/conexao-com-executivos/coronavirus-em-humanos-e-pets-entenda-diferencas>.
5. Cui J, Li F, Shi Zheng-Li. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019; 17(3): 181-192.
6. Dominguez Bruno. Que vírus é esse? *Revista Radis*, 2020. Fiocruz. disponível em: <https://radis.ensp.fiocruz.br/index.php/home/reportagem/que-virus-e-esse>.
7. Dong M, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110678. 2020.
8. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. COVID-19: a new emerging respiratory disease from the neurological perspective. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021; 1-15.
9. Fouad GI. O impacto neuropatológico do COVID-19: uma revisão. *Boletim do Centro Nacional de Pesquisa*. 2021; 45(1): 1-9.
10. Gheblawi M, et al. Enzima conversora de angiotensina 2: receptor SARS-CoV-2 e regulador do sistema renina-angiotensina: comemorando o 20º aniversário da descoberta da ECA2. *Circulation research*. 2020; 126(10): 1456-1474.
11. Gulati A, et al. Uma revisão abrangente das manifestações de novos coronavírus no contexto da mortal pandemia global COVID-19. *The American journal of the medical sciences*. 2020; 360 (1): 5-34.
12. Johnson MC, et al. Optimized pseudotyping conditions for the SARS-cov-2 spike glycoprotein. *Journal of virology*. 2020; 94 (21).

13. Liu J, *et al*. Aspectos sobrepostos e discretos da patologia e patogênese dos coronavírus patogênicos humanos emergentes SARS - CoV, MERS - CoV e 2019 - nCoV. *Journal of medical virology*. 2020; 92(5): 491-494.
14. Khan M, *et al*. COVID-19: um desafio global com história antiga, epidemiologia e progresso até agora. *Molecules*. 2021; 26(1): 39.
15. Lahiri D, *et al*. Potencial neuroinvasivo de um patógeno respiratório primário SARS-CoV 2: Resumindo as evidências. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020.
16. Meo SA, *et al*. Novo coronavírus 2019-nCoV: comparação de prevalência, características biológicas e clínicas com SARS-CoV e MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24 (4): 2012-2019.
17. Senapati S, *et al*. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *Journal of genetics*. 2021; 100(1): 1-16.
18. Sato T, *et al*. Expressão das proteínas ACE2 e TMPRSS2 no trato aerodigestivo superior e inferior de ratos: implicações nas infecções por COVID 19. *The Laryngoscope*. 2021; 131 (3): E932-E939.
19. Román GC, *et al*. A neurologia do COVID-19 revisitada: uma proposta do Grupo de Especialidades de Neurologia Ambiental da Federação Mundial de Neurologia para implementar registros neurológicos internacionais. *Journal of the neurological sciences*. 2020; 414: 116884.
20. Watanabe ASA. Como o coronavírus age no organismo humano. *Revista A3, UFJF* (Universidade Federal de Juiz de Fora). disponível em: <https://www2.ufjf.br/noticias/2020/05/04/como-o-coronavirus-age-no-organismo-humano/>.