

**CORONAVÍRUS - MINI REVISÃO.*****CORONAVIRUS - MINI REVIEW.***Hélcio **GIFFHORN**<sup>1</sup>, Maria Carolina Araújo dos Santos **GIFFHORN**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1603

Giffhorn H, Giffhorn MCAS. Coronavírus - mini revisão. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):102-105.

**RESUMO** - Pandemias surgem de tempos em tempos, acometem muitos países e impactam em muitas áreas além da saúde pública, desde sociais até econômicas. O surgimento desta pandemia de coronavírus na China, alerta para o fato da aproximação do homem com o meio ambiente, havendo a possibilidade de transmissão de doenças por vetores primários e intermediários ao homem. Frente a novas doenças, precisamos entender sua epidemiologia, sua patologia e cura (ou, o melhor que estiver disponível para o seu tratamento). O coronavírus surgiu como doença a partir de um mercado na China, como tantos existem mundo afora. O avanço desta pandemia mostrou que não estávamos preparados para ela, que pela primeira vez uma gripe transmitida por morcegos atingiu globalmente a saúde pública. Esta mini revisão procura mostrar um pouco do entendimento do coronavírus e do seu caminho até o epitélio pulmonar, iniciando, ali sintomas que podem ser insidiosos a até uma síndrome de angústia respiratória aguda.

**DESCRITORES** - Coronavírus, Pneumonia viral, Pandemia.

**INTRODUÇÃO**<sup>1,2,3</sup>

Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou em vídeo conferência que o surto de coronavírus (CoV) torna-se reconhecidamente uma pandemia. O controle dela viria com o tempo e que esta era a primeira vez que um CoV iniciava uma pandemia.

A cada país caberia lutar contra a falta de capacidade operacional, falta de recursos, falta de resoluções concretas que até então estavam ainda indisponíveis.

Assim, destacaram-se quatro áreas de planejamento a serem delineadas:

- A. Preparar-se e estar pronto
- B. Detectar, proteger e tratar
- C. Redução da transmissão
- D. Inovar e aprender

Na linha de frente, aos hospitais caberiam estarem preparados e propiciarem o treinamento a equipe de saúde, porque "... *we need each other.*"

Um artigo sobre ameaças de pandemia mencionou que quando as barreiras de contenção de Nova Orleans colapsaram, a fé das pessoas na agilidade do governo em proteger seus cidadãos ruíram junto. A tragédia foi maior que o esperado.

Entre 2002 e 2003, um surto de gripe surge na Ásia e dissemina-se na América do Norte e Europa. Chamou-se esta nova doença de síndrome da angústia respiratória aguda severa (SARS) e evidenciou-se que dos 50 pacientes avaliados, 45 apresentavam-se com infecção pelo CoV. Em humanos, observou-se que a pneumonia era a manifestação principal, sendo que nos hospedeiros animais, além dos respiratórios, ocorriam manifestações neurológicas, gastrointestinais e hepáticas.

O objetivo deste trabalho é o de revisar sucintamente o coronavírus e as suas interações entre hospedeiro, intermediário e infecção no ser humano.

**REVISÃO DA LITERATURA****2.1 Vírus DNA e vírus RNA**<sup>4,5,6</sup>

Vírus DNA - os vírus DNA apresentam-se com maior carga genética, sendo que a sua replicação apresenta maior fidelidade. Apresentam a característica de atacar processos proteicos, deste modo comprometem tanto processos celulares e metabólicos.

Com duas exceções (poxvírus e herpesvírus), os vírus DNA estão interligados aos humanos já por muito tempo.

RNA vírus - por apresentarem menor carga ge-

Trabalho realizado na Clínica Cardiológica Giffhorn Ltda.

1 - Médico da UTI Hospital Pilar / Hospital Care - Médico da UTI Cardiológica - UFPR.

2 - Estudante de Medicina - Universidade Positivo.

nética, possuem habilidades de maior replicação tanto em um único como entre diversos hospedeiros. A maioria são zoonóticos (infectam vertebrados além dos humanos); os mamíferos são mais frequentes e as aves menos comum (< 40 %). Zoonóticos não são considerados na transmissão pela via dos artrópodes. Ou já infectavam humanos ou, então, são resultados de infecção secundária a exposição de laboratório.

A recombinação genética viral atua no processamento do RNA, transporte intracelular e localizam-se dentro da célula.

Por possuírem menor carga genética, consomem menor gasto energético em sua replicação e podem exceder a  $1.10^3$  maior capacidade evolutiva que os vírus DNA.

## 2.2 Coronavírus<sup>7</sup>

O termo coronavírus foi denominado por Tyrrel e cols. (1968), quando visualizados ao microscópio eletrônico, apresentavam uma morfologia de coroa em sua superfície. Em 1975 foi estabelecido pela taxonomia como família *Coronaviridae* e em 2005 foi dividido em duas famílias: coronavírus e torovírus (causadoras de doença entérica no gado e possivelmente em humanos).

Somente em 2003 documentou-se doenças em humanos, ocasionando sintomas respiratórios e o modo de transmissão de modo epidêmico. Inicia-se a origem da SARS-CoV.

### 2.2.1 Diversidade genética viral<sup>8,9,10</sup>

CoVs são membros da subfamília *Coronavirinae*, da família *Coronaviridae* e a ordem *Nidovirales*. Esta subfamília consiste em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, baseados em suas relações filogenéticas e estruturas genômicas. Por sua vez, o gênero *Betacoronavirus* apresenta-se com cinco subgêneros, sendo o *Merbecovirus* o mais relacionado a SARS.

Os coronavírus são vírus RNA que apresentam como características: rápida adaptação ao hospedeiro, nichos ecológicos também rapidamente adaptáveis, consequentemente com tendência a mais facilidade de recombinações e altas taxas de mutações.

A diversidade do CoV é resultado de três grandes razões:

1. infidelidade da dependência da RNA polimerase - proporcionando sua taxa de mutação ser da ordem de 1000 a 10000 nucleotídeos;
2. sua replicação viral é mediada por um mecanismo de "escolha da cópia", apresentando alta frequência de recombinação de RNA homólogo;
3. como possuem grandes genomas, entre todos os RNA vírus, possuem alta plasticidade em acomodação e modificação genética

### 2.2.2 Observações à microscopia eletrônica<sup>11,12</sup>

Apresentam características morfológicas de uma

clava com projeções na superfície de espinhos de glicoproteína (proteína S - de "spike") . Possuem tamanho 65 - 125 nm de diâmetro, contêm uma pequena ilha de RNA como material nuclear. Entre os coronavírus, há uma grande variação no tamanho da proteína S.

A capacidade de invasão do CoVs está relacionada à proteína S, ao tropismo celular e a sua patogenicidade.

As mutações, inserções e seleções virais ocorrem próximo da junção S1-S2 do CoV, a qual é o local de clivagem polibásico quando ocorre um processo evolucionário natural.

### 2.2.3 Morcegos e CoVs - reservatórios primários<sup>9,13,14</sup>

Os morcegos constituem-se em aproximadamente 1/4 de toda diversidade animal e só não existem em um continente - a Antártida. São divididos em duas grandes subordens:

- grandes morcegos - alimentação frugívora
- pequenos morcegos - insetívoros

Os morcegos são reservatórios naturais de muitos vírus zoológicos, sendo que das seis grandes espécies, a *Rhinolophus* (morcegos pata-de-cavalo), que são habitantes de cavernas. Eles demonstraram alta prevalência de anticorpos SARS-CoV (28%) e fazem parte da subordem dos grandes morcegos.

### 2.2.4 Hospedeiros do CoV<sup>4,15-17</sup>

O achado de anticorpos anti-SARS-CoV em morcegos da espécie *Rhinolophus* sugeriu que eles seriam a fonte viral primária. Hospedeiros secundários zoológicos seriam camelos, porcos, ratos almiscareiros, pandolins e guaxinins.

Em 2001, pessoas sadias de Hong Kong (2,5%) já apresentavam sinais da presença de anticorpos contra o SARS-Cov.

A transmissão do SARS-CoV entre espécies ocorre pela presença de receptores ACE2 em diferentes mamíferos, de morcegos a guaxinins, apresentando pequenas diferenças entre si. A espícula S possui a capacidade de reconhecer os receptores da célula hospedeiro, em particular o terminal N- (a espícula de proteína S divide-se em dois terminais, N - e C -).

## 3. Acesso e invasão do CoV aos humanos

### 3.1. O epitélio pulmonar<sup>18, 19</sup>

O alvéolo pulmonar é coberto por dois tipos de células, pneumócitos I (P I) e II (P II).

O P I cobre 95% da superfície do alvéolo, apresenta forma escamosa e quando são lesados, o P II prolifera, migra, toma a forma e diferencia-se em P I.

O P II cobre o restante da superfície do alvéolo (5 %), apresenta um importante papel no processo de reparo celular e da produção de surfactante (síntese, armazenamento e secreção da surfactante. Secretam também citrinas e proteínas relacionadas à resposta

inflamatória e ao estresse oxidativo (relacionados à inibição da proliferação de fibroblastos vs síntese do colágeno) .

O P II possui capacidade de transporte de íons através de canais de sódio (por diferença de seu gradiente) e fluidos do espaço aéreo alveolar.

### 3.2 O receptor ACE2<sup>20</sup>

O papel principal da ACE2 é a conversão do octapeptídeo angiotensina II (Ang II ) em angiotensina I (Ang I). Estes dois metabólitos possuem papéis diferentes:

- Ang II - atividade vasopressora, proliferativa, profibrótica;
- Ang I - atividade vasodilatadora, anti-proliferativa, apoptose.

A Ang II atua nos receptores AT1 e AT2; em um novo eixo deste sistema, o Ang I atua também no receptor mas, este novo eixo possui efeitos protetivos na HAS e na diabetes.

### 3.3 Receptor ACE2 e SARS coronavírus<sup>11 - 24</sup>

A porção proteica S do coronavírus associa-se a receptores celulares da ACE2 que são utilizados para a invasão celular. Deficiência em receptores Ang II e AT1 induzem maior edema pulmonar e acentuada disfunção pulmonar.

A deficiência de ACE II induz a sepse por peritonite (a partir do ceco) e maior injúria pulmonar. Há desta forma, maior ocorrência de infecções polimicrobianas.

Estudos imunohistoquímicos mostraram a presença dos três componentes virais (genoma, proteínas e partículas), nos casos fatais de CoV, em epitélios do alvéolo e intestinal, como também em receptores (ACE2) do sistema cardiovascular e em glândulas (da pele (suor), das adrenais e pituitária). Mas, os alvos da SARS-CoV são as células do intestino delgado e pneumócitos.

## DISCUSSÃO

Para que tenhamos uma resposta frente a uma nova doença, precisamos saber três conceitos:

1. sua epidemiologia
2. sua patologia
3. qual o patógeno envolvendo

Os postulados de Koch (ampliado por Rivers, em 1937) preenchem todo critério do SARS-CoV como causa de doença: isolamento do vírus em pacientes com doença, cultivo em células do hospedeiro, isolamento de células doentes, produção de doença comparável em hospedeiros, re-isolamento do vírus e detecção de uma resposta imune ao vírus.<sup>25,26</sup>

Em pandemias, difícil prever qual seria a próxima, mas sabe-se que 60% de todas doenças emergentes a partir de 1940, apresentam-se como zoológicas, ou seja, a partir da estreita interação entre o homem e vertebrados de origem do meio ambiente. Uma taxa de patógenos a partir de espécies zoológicas revelam que: 80% são vírus, 50% bactérias, 40% fungos, 70% protozoários e 95% são helmintos.<sup>27</sup>

As características únicas das doenças infecciosas não são previsíveis e apresentam potencial para expansão a nível global. As doenças podem re-emergir de forma endêmica, em surto ou pandemia, dependendo da adaptabilidade do patógeno.<sup>28</sup>

A proximidade do homem aos hospedeiros intermediários, seja para comércio ou alimentação, facilita a passagem do vírus, principalmente quando há receptores celulares com características próximas.<sup>15-17</sup>

O curso do coronavírus nos mostrou que não estávamos preparados, apesar dos eventos de surtos e pandemias a partir de 2002 na China. A globalização também facilita a disseminação das doenças. As perdas humanas durante uma pandemia são maiores que na guerra, devido ao terrorismo por desastres naturais.<sup>29</sup>

O coronavírus é, neste momento, a única pneumonia viral em que os hospedeiros não são aves terrestres.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

A evolução de surto para pandemia do coronavírus iniciou-se na Ásia e lentamente avançou por transmissão entre humanos. Ocasionalmente extremos como sintomas leves e até SARS, infecção bacteriana associada e óbitos.

Objetivamos neste trabalho, revisar os principais aspectos do SARS-CoV e como ele atua em sua invasão celular. Não podemos evitar os surtos e as pandemias, mas devemos estar melhor preparados para enfrentá-la.

Giffhorn H, Giffhorn MCAS. Coronavirus - mini review. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):102-105.

**ABSTRACT** - Pandemics arise from time to time, present in many countries and impact in many areas beyond public health, from social and economic areas. The emergence of this coronavirus pandemic in China, warns of the fact that the approximation of the man with the environment, the possibility of transmission of diseases from primary and secondary hosts to man. Facing emergence diseases, we must understand the epidemiology, the pathology and the treatment of this (or the best available for your treatment). The coronavirus emerged as a disease in a market in China, like so many exist worldwide. The advance of this pandemic shows us that we are not prepared for it, that for the first time a strain of influenza swept across all humanity and their health public system. This mini review seeks to show a little understanding of the coronavirus and your way to the pulmonary epithelium, starting symptoms that can be insidious to even an acute respiratory distress syndrome.

**KEYWORDS** - Coronavirus, Viral pneumonia, Pandemic.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Virtual press conference on COVID-19 - 11 March 2020
- Gibbs WW, Soares C. Preparing for a Pandemic. *Scientific American* 2005;45-54.
- Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
- Woolhouse MEJ, Adair K, Brierley L. RNA Viruses: A Case Study of the Biology of Emerging Infectious Disease. *Microbiol Spectrum* 1(1):OH-0001-2012
- Steinhauer DA, Holland JJ. Rapid Evolution of RNA Viruses. *Ann Rev Microbiol* 1987;41:409-33
- Durmus S, Ülgen KÖ. Comparative interactomics for virus-human protein-protein interactions: DNA viruses versus RNA viruses. *FEBS Open Bio* 2017;7:96-107
- Weiss SR, Martin SN. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 2005;69(4): 635-664
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronavirus. *Nature* 2019;17: 181-192
- Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global Epidemiology of Bat Coronavirus. *Viruses* 2019;11:174;doi:10.3390/v11020174.
- Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping. *Exp Biol Med* 2009; 234: 1117-1127.
- Cavanagh D. The Coronavirus Surface Glycoprotein. In: *The Coronaviridae*, Siddell SG. Plenum Press, New York, 1995.
- Andersen KG, Rambaut A, Linton NI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV 2. *Nature* 2020;26:450-455.
- Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses* 2019;1141;doi:10.3390/v11010041
- Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science* 2005;310:676-79.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research* 2020;24: 91-98
- Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends in Microbiology* 2015;23(8): 468-78.
- Chan JFKW, To KKW, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology* 2013;21(10): 544-55
- Zhao C, Fang X, Wang D, Tang F, Wang X. Involvement of type II pneumocytes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1391-1395
- Zemans RL, Matthay MA. Bench-to bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Critical Care* 2004;8:469-477.
- Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* 2004;25(6): 291-4
- Bader M. ACE2, angiotensin-(1-7), and Mas: the other side of the coin. *Pflugers Arch-Our J Physiol* 2013;465:79-85
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-54
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-16
- To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2). *J Pathol* 2004;203:740-43
- Fouchier RAM, Kuiken T, Schutten M, von Amerongen G, van Doornum GJJ, van Hoogen G et al. Koch's postulates for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240
- Rivers TM. Viruses and Koch's postulates. *Journal of bacteriology* 1937;33: 1-12.
- Morse SS, Mazet JAK, Woolhouse M, Parrish GR, Carroll D, Karesh WB et al. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet* 380: 1956-65
- Fauci AS, Morens DM. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. *N Engl J Med* 2012;366(5): 454-61
- Sands P, Shah CM, Dzau VJ. The Neglected Dimension of Global Security - A Framework for Countering Infectious-Disease Crises. *N Engl J Med* 374(130): 1281-87.