

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Envolvimento do eixo
renina-angiotensina na infeção
pelo SARS-CoV-2**

**Papel da enzima de conversão da Angiotensina e
dos antihipertensores ARA's na COVID-19**

Cândida Sofia Brazão Andrade Caldeira

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto, Professor
associado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Envolvimento do eixo
renina-angiotensina na infeção
pelo SARS-CoV-2**

**Papel da enzima de conversão da Angiotensina e
dos antihipertensores ARA's na COVID-19**

Cândida Sofia Brazão Andrade Caldeira

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Rui Manuel Amaro Pinto, Professor
associado

2021

Resumo

No final de 2019 o mundo conheceu uma nova pandemia. O vírus SARS-Cov-2 propagou-se a uma escala mundial, sendo atualmente um problema de saúde pública fortemente monitorizada pelas organizações competentes.

O vírus SARS-Cov-2 é um vírus RNA de cadeia simples positiva com envelope. Na sua estrutura apresenta a proteína S que tem vindo a demonstrar-se determinante na entrada do vírus nas células hospedeiras. As guidelines sugerem que a terapêutica para a infeção pelo vírus SARS-Cov-2 assente na administração de glucocorticoides, antimaláricos e antivirais.

A enzima de conversão da Angiotensina 2 funciona como recetor do vírus SARS-Cov-2. O domínio extracelular da enzima de conversão da Angiotensina 2 bem como a protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) permitem a ligação e fusão da membrana viral SARS-Cov-2 com as membranas celulares do hospedeiro. A enzima de conversão da Angiotensina 2 é responsável pela síntese de angiotensina-(1-7) a partir da angiotensina 2. A formação do complexo RBD-PD tem como consequência uma regulação negativa da angiotensina-(1-7), ocorrendo aumento dos níveis de angiotensina II e consequentemente ativação recetor da angiotensina tipo 1. Sucede-se ativação da cascata de inflamação, vasoconstrição, aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal e libertação de ADH com exacerbação da tensão arterial.

Os antagonistas dos recetores da angiotensina estabelecerem uma ligação potente, competitiva e seletiva ao recetor AT1R, impedindo que a angiotensina II se ligue ao mesmo, promovendo o eixo ACE2/Ang-(1-7). A promoção do eixo da enzima de conversão da angiotensina 2 pode desempenhar um papel promotor da infeção pelo SARS-Cov-2 ou um papel protetor devido aos efeitos benéficos da angiotensina-(1-7). Apesar de in vitro a terapêutica com os bloqueadores dos recetores da angiotensina apontarem para um papel falicidador da infeção, in vivo os estudos até agora realizados apontam para um papel neutro ou positivo desta terapêutica.

Palavras-chave: Enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina, angiotensina -(1-7), hipertensão e Covid-19.

Abstract

At the end of 2019 the world experienced a new pandemic. The SARS-Cov-2 virus has spread worldwide, currently a public health problem heavily monitored by the authorities.

The SARS-Cov-2 virus is a single positive-stranded enveloped RNA virus. In its structure it presents a protein that has been shown to be determinant in the entry of the virus into host cells. As an effective guideline, therapy for SARS-Cov-2 virus infection should be based on the administration of glucocorticoids, antimalarials and antivirals.

Angiotensin 2 converting enzyme functions as a receptor for the SARS-Cov-2 virus. The extracellular domain of Angiotensin 2 converting enzyme as well as a serine 2 transmembrane protease (TMPRSS2) allows the binding and fusion of the SARS-COV-2 viral membrane with the host cell membranes. Angiotensin 2 converting enzyme is responsible for the synthesis of angiotensin- (1-7) from angiotensin 2. The formation of the RBD-PD complex has as consequence a negative consequence of angiotensin- (1-7), with an increase of the Angiotensin II levels and consequently angiotensin type 1 receptor activation. This is followed by activation of the inflammation cascade, vasoconstriction, increased sodium reabsorption in the proximal tubule and ADH release with exacerbation of blood pressure.

Angiotensin receptor antagonists establish a potent, competitive and selective binding to the AT1R receptor, preventing angiotensin II from binding to it, promoting the ACE2 / Ang-(1-7) axis. Promoting the angiotensin-2 converting enzyme axis may enhance a promoting role for SARS-Cov-2 infection or a protective role due to the beneficial effects of angiotensin-(1-7). Although in vitro therapy with angiotensin receptor blockers points to a role in facilitating the infection, in vivo studies carried out so far point to a neutral or positive role of this therapy.

Keywords: Angiotensin converting enzyme, angiotensin receptor antagonists, angiotensin - (1-7), hypertension and Covid-19.

Agradecimentos

Todo o percurso académico que agora culmina na presente monografia, contou com o apoio imprescindível de pessoas que sempre fizeram parte de mim e de outras agradáveis e indispensáveis surpresas que a vida me trouxe.

Ao Professor Doutor Rui Pinto pela acessibilidade, inspiração e partilha de conhecimentos no decurso da vida académica e elaboração da presente monografia.

À minha mãe, que provou que a distância é um mero pormenor e sempre me proporcionou espaço e condições para poder crescer, aprender e viver. Um obrigado nunca será suficiente para agradecer tudo aquilo que fizeste por mim. Resta-me dedicar-te esta monografia. Sem ti nada disto seria concretizável. O meu profundo Obrigada, hoje e sempre.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e acompanharam neste percurso académico, o meu sincero obrigado pelo companheirismo, lealdade e amizade.

A todas as pessoas que fizeram parte da minha vida e que contribuíram diretamente para a pessoa que sou hoje.

À vida pela proteção e oportunidades que tenho tido.

Abreviaturas

ACEi - inibidores da enzima conversora da angiotensina

ACE- enzima conversora da angiotensina

ARB - bloqueador dos recetores da angiotensina

TMPRSS2 - serina protease transmembranar 2

rhACE2 - gene recombinante humano ACE2

ACE - enzima de conversão da angiotensina;

ACE2 - enzima de conversão da angiotensina 2

Ang - (1-7) - Angiotensina - (1-7)

AT1R - recetor da angiotensina tipo 1

AT2R - recetor da angiotensina tipo 2

ARAs - antagonistas dos recetores da angiotensina

Jak 2/STAT – janus proteína quinase citosólica/transdutor de sinal e ativador da transcrição

PIP2 – fosfatidilinositol 4,5-bifosfato

IP3 - trifosfato de inositol

DAG - diacilglicerol

PKC - proteína quinase C

EGFR - fator de crescimento epidérmico

PDGF - fator de crescimento derivado das plaquetas

ADH – vasopressina

MKP-1 - MAP quinase fosfatase-1

ERK– quinase regulada por sinais extracelulares

Bcl-2 - linfoma das células B-2

RBD- domínio de ligação ao recetor da proteína viral S do SARS-Cov-2

PD- domínio tipo protéase da enzima de conversão da angiotensina

MasR- Recetor MAS

TR-PCR- Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase

Índice

Resumo.....	3
Abstract	4
Agradecimentos	5
Abreviaturas	6
Índice	7
Índice de Figuras.....	8
Índice de Tabelas.....	9
Objetivo	10
Materiais e Métodos	11
Capítulo I: Introdução à doença SARS-CoV-2	12
I. Etiologia e patogenia da doença	12
II. Manifestações Clínicas	15
III. Diagnóstico.....	15
IV. Epidemiologia.....	17
VI. Abordagens Terapêuticas.....	19
VII. Vacinação	21
Capítulo II: Antagonistas dos Recetores da Angiotensina como inibidor do eixo renina - angiotensina - aldosterona	24
I. Eixo renina - angiotensina – aldosterona.....	24
II. Mecanismo de ação dos Antagonistas dos Recetores da Angiotensina	26
III. Efeitos adversos dos ARAs	29
Capítulo III: Papel da enzima de conversão da Angiotensina e dos antihipertensores ARA's na COVID-19	30
Capítulo IV: Papel do farmacêutico no aconselhamento ao doente hipertenso	35
Conclusões.....	36
Referências Bibliográficas	37

Índice de Figuras

Figura 1- Estrutura do vírus SARS-Cov-2.....	12
Figura 2- Estrutura do genoma do vírus.....	13
Figura 3- Fisiopatologia da doença Covid-19. (53)	14
Figura 4- Técnica de diagnóstico da COVID-19 por RT-PCR esquematizada.....	16
Figura 5- Representação esquemática do princípio do teste de antígeno para o diagnóstico da Covid-19 (adaptado 40).....	17
Figura 6- Evolução de novos casos de Covid-19 em Portugal desde março de 2020 a junho de 2021. (42)	18
Figura 7- Evolução de internamentos de doentes Covid-19 em Portugal entre março de 2020 e junho de 2021. (42)	19
Figura 8- O eixo renina-angiotensina-aldosterona. (adaptado 1).....	24
Figura 9- Vias de sinalização do receptor AT1 pela angiotensina II. (7).....	25
Figura 10- Vias de sinalização do receptor AT2 pela angiotensina II. (9).....	26
Figura 11- Estrutura molecular dos ARAs (adaptado 4).....	28
Figura 12- Resumo da farmacocinética dos ARAs. (adaptado 11)	28
Figura 13- Síntese e metabolismo da Ang- (1-7) no rim. (adaptado 14)	30
Figura 14- Os recetores envolvidos no eixo renina-angiotensina-aldosterona. (adaptado 15)	31
Figura 15- Esquema dos domínios da enzima de conversão da angiotensina e a interação com o SRAS-Cov-2 (13).....	32
Figura 16- Impacto da terapêutica com antagonistas do recetor da angiotensina na infeção pelo SARS-COV-2 (adaptado de 18).....	33

Índice de Tabelas

Tabela 1- Tabela resumo das características das vacinas aprovadas em Portugal para a Covid-19.
.....23

Objetivo

A presente monografia tem como objetivo geral descrever a relação do eixo renina-angiotensina-aldosterona com o vírus SARS-COV-2. Deste modo será interpretado o efeito da terapêutica com os antagonistas dos recetores da angiotensina nos doentes infetados com a Covid-19. Para tal é importante compreender a farmacologia desta classe terapêutica, bem como a fisiopatologia da doença. Igualmente, será relevante conhecer as guidelines mais atuais da terapêutica para a infeção com o vírus SARS-COV-2.

Na monografia terá lugar uma vertente mais prática da pesquisa, abordando o papel do farmacêutico quando confrontado com um doente hipertenso e preocupado com as possíveis implicações da sua terapêutica com os antagonistas dos recetores da angiotensina na infeção com o vírus SARS-Cov-2.

Materiais e Métodos

A presente monografia subordinada ao tema “O papel da enzima de conversão da Angiotensina e dos antihipertensores ARA’s na COVID-19” foi elaborada a partir de artigos científicos, através do recurso à base de dados bibliográficas PubMed, e através de toda a informação científica disponibilizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela Organização Mundial da Saúde (WHO).

O trabalho aborda uma doença, a SARS-Cov-2, muito atual e controversa, daí a preocupação acrescida pela seleção de referências bibliográficas fidedignas. Importa referir que o referido tema está em constante investigação e desenvolvimento, sendo que o trabalho foi elaborado através de uma pesquisa bibliográfica durante o segundo trimestre do ano 2021. Os estudos clínicos, até agora realizados, no âmbito da infeção pelo SARS-Cov-2 apresentam algumas limitações devido à sua natureza observacional, a falsos negativos no teste PCR e reduzido tamanho da amostra.

A restante pesquisa bibliográfica restringiu-se às publicações dos últimos 10 anos, compreendendo os anos entre 2011 e 2021.

Capítulo I: Introdução à doença SARS-CoV-2

I. Etiologia e patogenia da doença

Os coronavírus englobam o vírus SARS-Cov que provoca a síndrome respiratória aguda grave, o vírus MERS-Cov que provoca a síndrome respiratória do Médio Oriente e vírus SARS-COV-2 que provoca a síndrome respiratória aguda grave.

O SARS-Cov-2 é um vírus RNA de cadeia positiva com um envelope e um diâmetro de 60 nm a 140 nm. Este vírus é o maior vírus RNA conhecido, tendo o seu genoma um tamanho que pode variar entre 26 a 32 kb. A parte terminal 3' do seu genoma codifica para proteínas estruturais, incluindo espículas glicoproteicas (S), glicoproteínas da membrana (M), proteínas do envelope (E) e da nucleocapsíde (N). Além dos genes que codificam para as proteínas estruturais, existem regiões do genoma específicas que codificam para proteínas virais necessárias para a replicação e proteínas não estruturais, como a protéase semelhante à papaína (PLpro) e a protéase principal do coronavírus (3CLpro). (46) A PLpro desempenha um papel importante na maturação do vírus, desregulação da resposta inflamatória do hospedeiro e respostas imunes antivirais. A 3CLpro cliva as poliproteínas virais, sendo determinante para a maturação e replicação do vírus. (52)

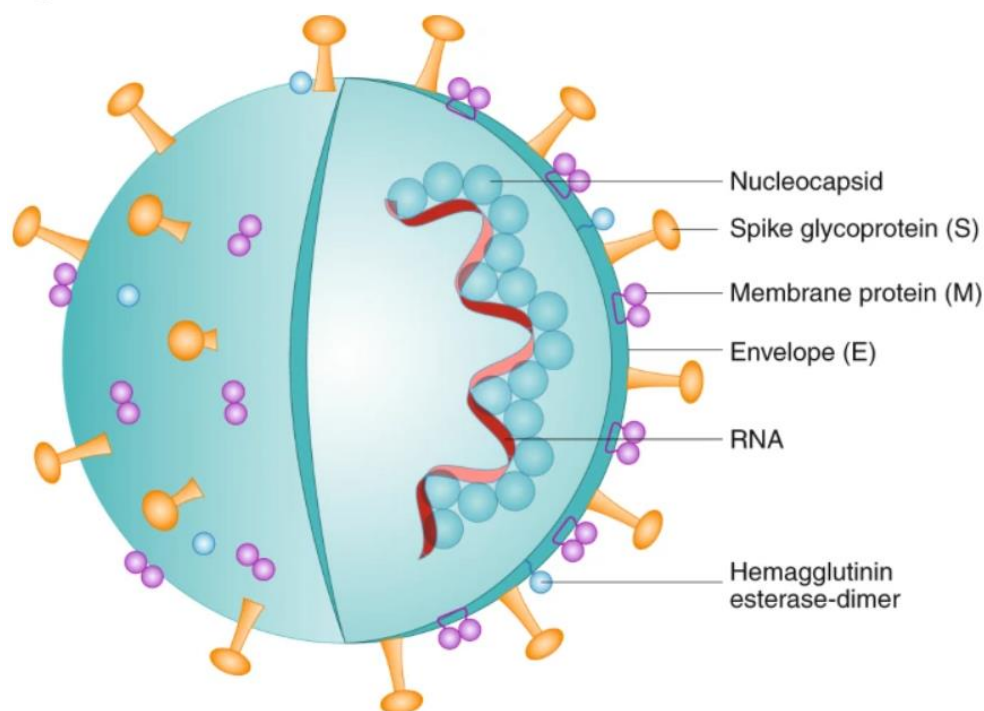


Figura 1- Estrutura do vírus SARS-Cov-2.(adaptado 56)

A extremidade 5' do genoma encontram-se a região ORF1a e ORF1b que codificam 15 proteínas não estruturais. A jusante encontram-se os genes que codificam as proteínas estruturais principais, incluindo a proteína da espícula (S), do envelope (E), da membrana (M) e da nucleocapsíde (N). Na extremidade 3' encontram-se os genes que codificam para as proteínas secundárias (acessórias).

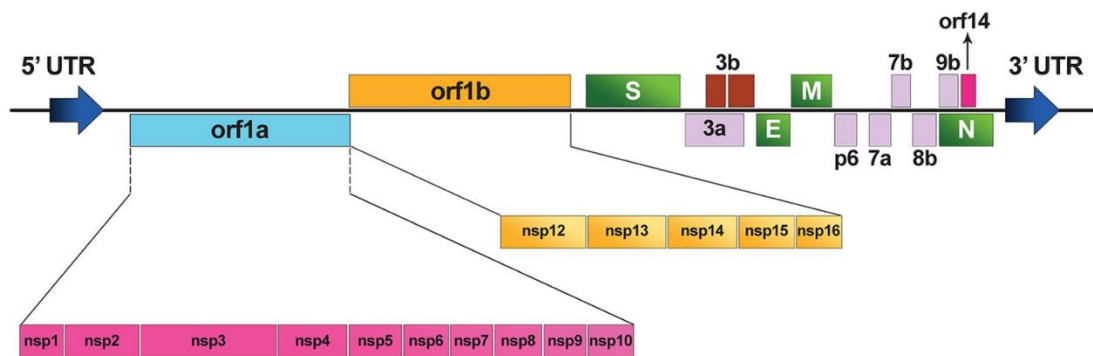


Figura 2- Estrutura do genoma do vírus. (adaptado 53)

O SARS-Cov-2 através da sua proteína S liga-se à enzima de conversão da angiotensina 2 e entra no citosol através de um endossoma. Seguidamente ocorre tradução do gene da replicase a partir do RNA genómico viral e síntese de duas poliproteínas co-terminais, a pp1a e pp1ab. Através da proteólise destas proteínas produzem-se várias proteínas não estruturais. Estas proteínas não estruturais fundem-se no Complexo Replicase-Transcriptase tornando esta região do genoma adequada para a síntese de RNA, sendo responsáveis pela replicação e transcrição do RNA subgenómico (sgRNA). Após a replicação e síntese do sgRNA, as proteínas estruturais virais, incluindo a proteína S, a proteína do envelope e a proteína da membrana, são traduzidas no retículo endoplasmático (ER) e passam para o compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi. Após a montagem das partículas virais, estas são transportadas para o exterior da célula por meio de vesículas e libertadas por exocitose. (53)

Atualmente existe quatro variantes do vírus SARS-Cov-2: alfa, beta, gama, delta. A variante alfa foi identificada primeiramente no Reino Unido, a beta foi identificada primeiramente na África do Sul, a gama é oriunda do Brasil e a delta é oriunda do Índia. Todas estas variantes envolvem mutações genéticas na proteína S do vírus, o que pode afetar a transmissibilidade, virulência e a efetividade das vacinas. Em Portugal já foram detetadas todas as variantes do vírus. (50)

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por gotículas respiratórias durante o contato pessoal com portadores assintomáticos, pré-sintomáticos e sintomáticos. O pico de carga viral no trato respiratório superior ocorre no início dos sintomas. A transmissão por aerossóis ainda não está completamente esclarecida. O período de incubação do vírus pode estender-se até 14 dias, com uma média aproximadamente de cinco dias. (50) As pessoas infetadas têm maior capacidade de infetar cerca de dois dias antes de desenvolver sintomas. Os pacientes podem permanecer infecciosos até oito a nove dias após o início dos sintomas. Os doentes sintomáticos são 3 a 18 vezes mais contagiosos do que os assintomáticos. (54)

II. Manifestações Clínicas

A doença Covid-19 pode manifestar-se de forma assintomática ou sintomática. Os doentes infetados com Covid-19 podem desenvolver uma vasta gama de sintomas que podem aparecer 2 a 14 dias após a exposição ao vírus. A maioria dos sintomas são inespecíficos da doença, nomeadamente dispneia, febre, tosse e cefaleia. Os sintomas mais comuns em doentes infetados com Covid-19 são: febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade em respirar, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda de paladar ou cheiro, dor de garganta, congestão, rinorreia, náuseas, vômitos ou diarreia. (45)

III. Diagnóstico

A correta recolha da amostra, em doentes com forte suspeita de infeção pelo SARS-Cov-2, para posterior diagnóstico é fundamental para o controle da infeção e disponibilização de cuidados de saúde adequados ao doente.

A amostra biológica pode ser recolhida ou do trato respiratório superior através de um exsudado da nasofaringe e exsudado da orofaringe ou do trato respiratório inferior caso os doentes estejam sob ventilação mecânica invasiva. Nestes casos a recolha da amostra deve ser realizada através de aspiração endotraqueal ou lavado bronco-alveolar. Se a amostra recolhida for do trato respiratório superior deve-se dar prioridade à recolha nasofaríngea. (34)

O diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 é realizado através de testes de amplificação dos ácidos nucleicos ou através de testes rápidos de antígeno.

O teste laboratorial de referência é transcrição reversa (rRT-PCR) seguido de uma reação em cadeia da polimerase em tempo real. Os produtos biológicos e a inativação do RNA viral são realizados em laboratório de biossegurança de nível 2 (BSL2) e utilizando uma câmara de fluxo laminar de classe II. O RT-PCR tem como alvo os genes que codificam para a nucleoproteína (N), o envoltório (E), a espícula (S) e a RNA dependente RNA polimerase (RdRp). Todavia o gene da espícula (S-Spike) não é o mais frequentemente utilizado. (39) Assim um resultado rRT-PCR é positivo para SARS-CoV-2 quando é detetado pelo menos dois alvos distintos do genoma, sendo que pelo menos um é específico do SARS-CoV-2. (34)

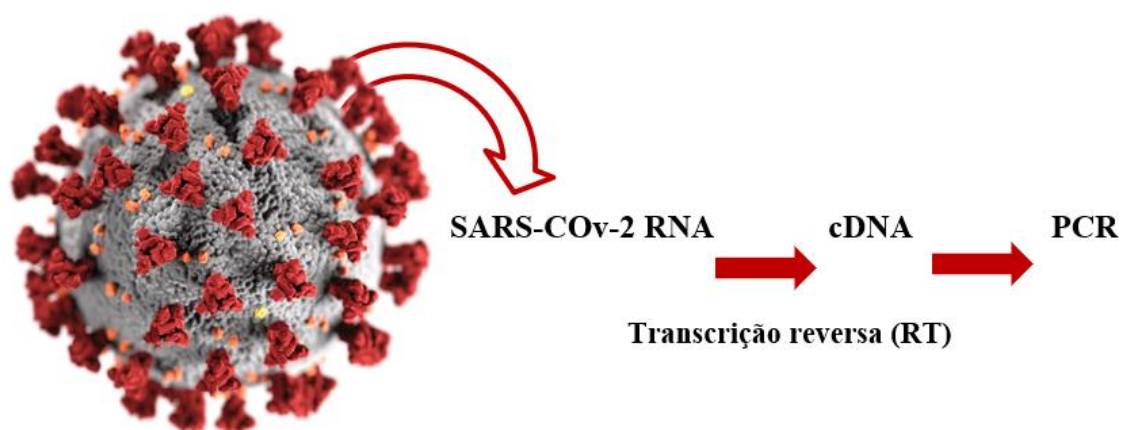


Figura 4- Técnica de diagnóstico da COVID-19 por RT-PCR esquematizada.

Os testes rápidos de antígeno são testes imunocromatográficos que detetam proteínas específicas do vírus SARS-CoV-2, após recolha de uma amostra nasofaríngea. Em Portugal são aprovados os testes rápidos de antígeno que apresentem sensibilidade superior ou igual a 90% e especificidade superior ou igual a 97%. Estes tipos de testes devem ser realizados 5 dias após o início dos sintomas ou de um contacto de alto risco, de modo a diminuir a probabilidade de um falso negativo. (34)

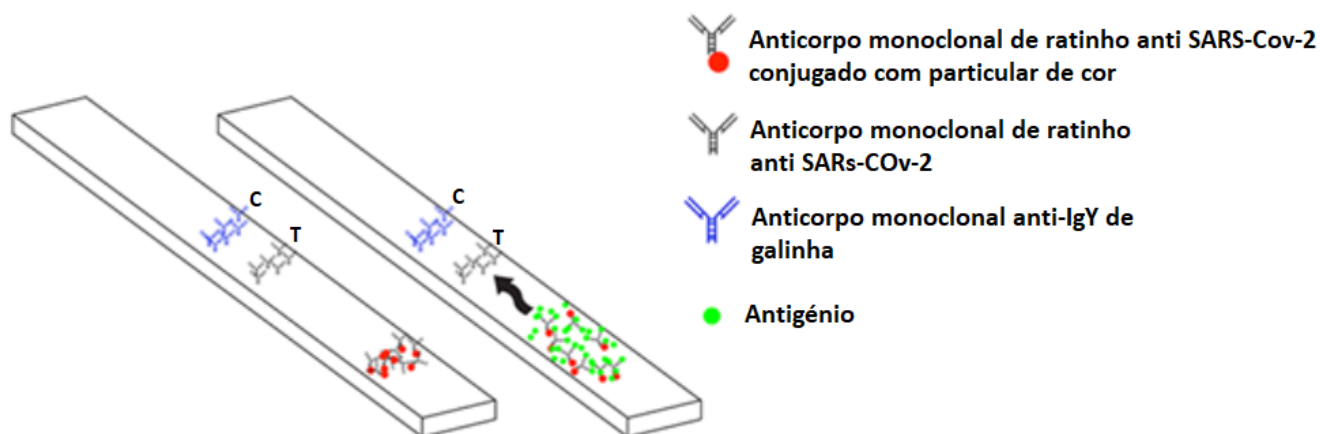


Figura 5- Representação esquemática do princípio do teste de antígeno para o diagnóstico da Covid-19 (adaptado 40)

O teste rápido de antígeno é constituído por uma membrana de nitrocelulose com uma linha de controlo revestida por um anticorpo monoclonal anti IgY de galinha e por uma linha de teste revestida por anticorpo monoclonal de rato anti SARS-Cov-2. A zona onde deve ser colocada a amostra biológica é revestida por anticorpo de rato anti SARS-Cov-2 conjugado com partículas de cor. Assim uma amostra que apresente antígeno vai formar um complexo antígeno - anticorpo de rato anti SARS-Cov-2 conjugado com partículas de cor que irá migrar na membrana por capilaridade, até a linha de teste, onde irá interagir com o anticorpo monoclonal de rato anti SARS-Cov-2, apresentado assim uma cor na linha de teste. A intensidade da linha de teste varia de acordo com a carga viral presente na amostra. (41)

IV. Epidemiologia

A nível mundial o SARS-Cov- 2 já infetou 175 333 154 de pessoas e matou 3 793 230 pessoas. O primeiro caso de infeção por Covid-19 foi reportado a 17 de novembro de 2019 em Wuhan, China. Na Europa o primeiro caso foi confirmado a 24 de janeiro de 2020 na Alemanha. (44)

De acordo com o primeiro boletim epidemiológico, a 26 de fevereiro de 2020 em Portugal foram detetados os primeiros 25 casos suspeitos por infeção por SARS-COV-2. No dia 1 de março, totalizavam 85 casos suspeitos de infeção por Covid-19, sendo que no dia 2 de março de 2020 foi

confirmado o primeiro doente positivo para a Covid-19. Registou-se o primeiro pico de novos casos em abril de 2020 com 1 516 novos casos, o segundo pico de novos casos em novembro de 2020 com 7 497 novos casos confirmados e o terceiro pico de novos casos em janeiro de 2021 com 16 432 novos casos confirmados. (43)

A 21 de junho de 2021, Portugal totaliza 865 860 casos confirmados de infeção por SARS-Cov-2, sendo que 820 081 doentes recuperam da doença e 17 068 doentes morreram.

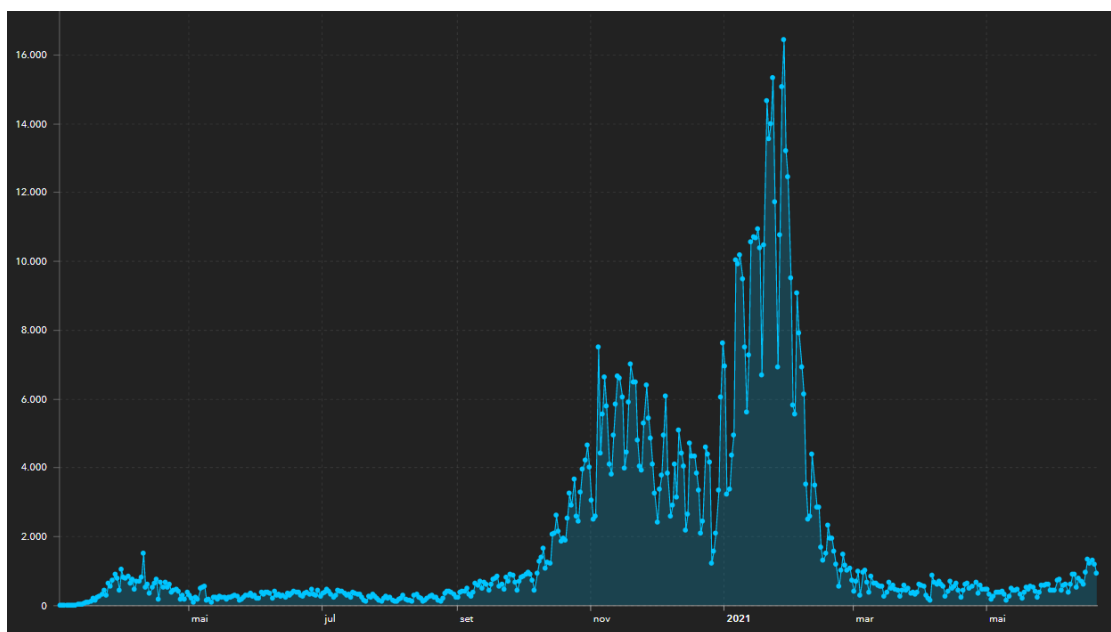


Figura 6- Evolução de novos casos de Covid-19 em Portugal desde março de 2020 a junho de 2021. (42)

O número de internamentos em enfermaria e nos cuidados intensivos, acompanharam a curva epidemiológica, visto que os internamentos atingiram o primeiro máximo em abril de 2020 com 1302 internamentos, o segundo máximo em dezembro de 2020 com 3367 internamentos e o terceiro máximo de internamentos em fevereiro de 2021 com 6869 internamentos.

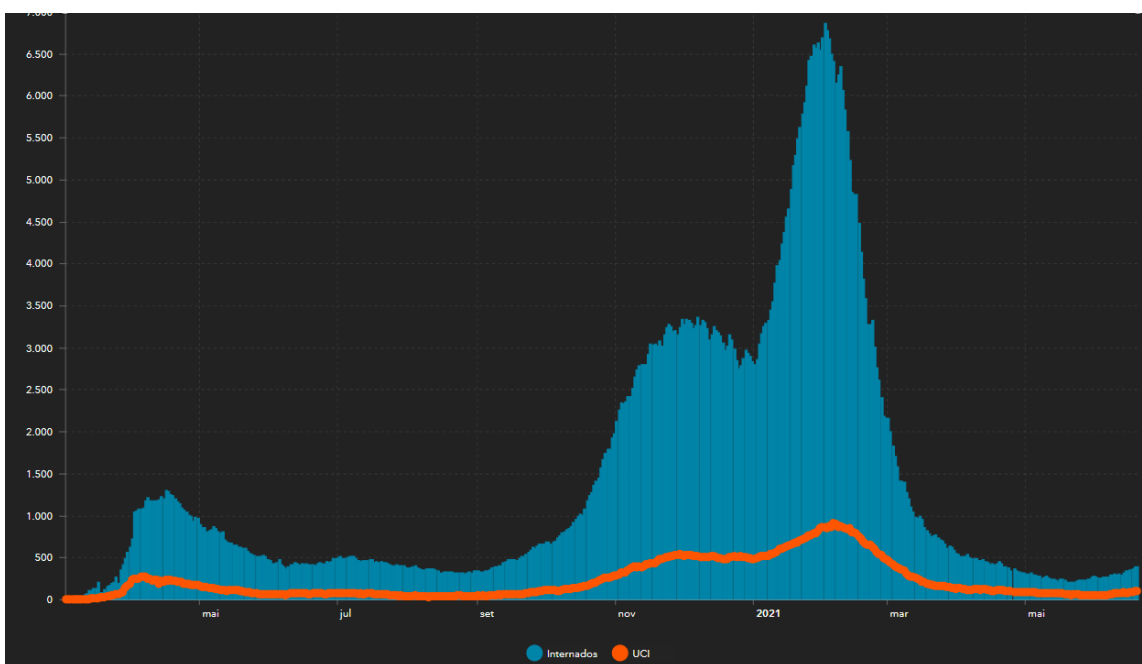


Figura 7- Evolução de internamentos de doentes Covid-19 em Portugal entre março de 2020 e junho de 2021. (42)

V. Abordagens Terapêuticas

No contexto atual, poucos são os medicamentos autorizados, específicos para o tratamento de COVID-19. Contudo existe substâncias ativas com potencial terapêutico na infeção pelo vírus SARs Cov-2. As várias abordagens terapêuticas passam pelo uso de forma off-label, nomeadamente dos antimaláricos e antivíricos.

A **hidroxicloroquina** é um antimalárico e anti-reumático de ação retardada. Inicialmente estava indicado para doentes infetados que apresentassem insuficiência respiratória com $PaO_2/FiO_2 < 300$, evidência radiológica de pneumonia ou que estejam internados na unidade de cuidados intensivos. A terapêutica destes doentes passava pela Cloroquina 250mg, dois comprimidos de 12/12 horas durante pelo menos 7 dias ou Hidroxicloroquina 200mg, um comprimido de 12/12 horas durante pelo menos 7 dias. Todavia a sua utilização passou a não ser recomendada devido ao benefício de a terapêutica não estar completamente esclarecido e há existência de estudos que apontam para um acréscimo de risco de mortalidade e de arritmia ventricular durante a hospitalização dos doentes infetados. (28) A terapêutica combinada com antirretrovirais também está indicada.

O **lopinavir e ritonavir** pertence ao grupo dos inibidores da protease utilizados no tratamento da infeção pelo HIV. A posologia indicada é de dois comprimidos de Lopinavir/Ritonavir nas doses de 200mg/50mg, de 12/12 horas durante, pelo menos 7 dias. Esta

abordagem está indicada para os doentes internados com insuficiência respiratória com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, evidência radiológica de pneumonia ou para todos os doentes internados na unidade de cuidados intensivos.

O **Remdesivir** é uma opção terapêutica aprovada pelo INFARMED para o tratamento da infeção pelo SARS-CoV-2 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal a partir dos 40 kg com pneumonia a fazerem administração suplementar de oxigénio. O Remdesivir é um pró-fármaco do nucleotídeo de adenosina que é hidrolisado por esterases nas células hospedeiras para formar o metabolito nucleosídeo trifosfato farmacologicamente ativo. O Remdesivir trifosfato atua como análogo da adenosina trifosfato (ATP) e compete com o substrato natural do ATP pela integração nas cadeiras de RNA viral pela RNA polimerase. Assim o trifosfato de remdesivir é incorporado na cadeia de RNA viral. Como consequência a replicação do RNA viral é comprometida. (27) De acordo com os ensaios clínicos de fase 3, o tempo de recuperação medio na população geral foi de 11 dias no grupo a receber a terapêutica com remdesivir comparativamente com os 15 dias no grupo que recebeu o placebo. A mortalidade aos 29 dias na população global foi de 11,6% nos doentes tratados com remdesivir analogamente aos 15,4% no grupo de placebo. O benefício clínico de remdesivir foi mais evidente em doentes com suporte de oxigénio sem ventilação. O esquema terapêutico é o seguinte: no primeiro dia uma dose de carga única de 200 mg de remdesivir, administrada por perfusão intravenosa e nos seguintes dias 100 mg uma vez por dia, por perfusão intravenosa durante 10 dias. A disponibilidade deste medicamento é muito limitada e requer uma autorização de utilização excecional (AUE) concedida pelo INFARMED. (26)

A **dexametasona** é um glucocorticoide altamente potente de acção prolongada que se liga ao recetor dos glucocorticoides na membrana celular. Seguidamente ocorre translocação do corticosteroide para o núcleo ligando-se reversivelmente a vários locais específicos de DNA, resultando na estimulação (transativação) e supressão (trans-repressão) da transcrição genética. Ocorre inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IFN-gama, VEGF e prostaglandinas e induz a síntese do elemento de resposta aos glicocorticóides, resultando na ativação da síntese de citocinas anti-inflamatórias, notadamente IL-10 e lipocortina-1. (30) Deste modo a dexametasona é uma opção terapêutica para os doentes internados a partir dos 12 anos de idade e peso mínimo de 40 Kg que necessitam de suporte ventilatório (administração suplementar de oxigénio e ventilação mecânica). A dose recomendada é de 6 mg por via oral ou intravenosa, uma vez por dia, num período até 10 dias. Os resultados desta terapêutica são bastante satisfatórios, visto que os pacientes internados com ventilação mecânica invasiva, 29% dos doentes tratados com dexametasona morreram comparativamente com 41% dos doentes que não faziam esta terapêutica. Também a dexametasona tem impacto positivo nos doentes

a receber oxigênio sem ventilação mecânica, apesar de menos significativo: 23% dos doentes tratados com dexametasona morreram e 26% dos doentes a receber cuidados habituais morreram. A utilização desta medicação na restante população de infetados não apresenta significância na redução do risco de morte. (29)

A **ivermectina** é um antiparasitário de amplo espectro, mas que apresenta atividade antiviral. Os estudos in vitro indicam que a ivermectina inibe as proteínas de transporte nuclear importina alfa / beta-1 do hospedeiro e interfere na fixação da proteína de pico do SARS-CoV-2, a proteína S, à membrana da célula humana. In vitro, após a infeção das células com SARS-CoV-2, uma única dose de 5 µM de ivermectina é capaz produzir uma redução de RNA viral na ordem de 5000 vezes em 48 h comparativamente ao placebo. (31) Todavia, devido às limitações dos ensaios clínicos até agora publicados e as incertezas da dose adequada para a segurança e eficácia do medicamento, tanto a EMA como o Infarmed desaconselham o uso da ivermectina na profilaxia e tratamento da COVID-19. (32)

O **Baricitinib** é um imunossupressor inibidor seletivo e reversível da Janus quinase JAK1 e JAK2 com indicação terapêutica para a artrite reumatoide moderada a grave ou dermatite atópica. Por ser um imunossupressor tem a potencialidade de reduzir a inflamação e os danos tecidulares associados à infeção por COVID-19. Assim a EMA está atualmente a estudar a possível autorização para o tratamento da COVID-19 em doentes hospitalizados a partir dos 10 anos de idade que precisam de oxigênio suplementar. (33)

VI. Vacinação

Atualmente em Portugal encontram-se aprovadas quatro vacinas contra o vírus SARS-Cov-2:

- COVID-19 Vaccine Janssen, detentor da AIM: Janssen-Cilag International N.V. (Johnson & Johnson)
- COVID-19 Vaccine AstraZeneca, detentor da AIM: AstraZeneca AB
- COVID-19 Vaccine Moderna, detentor da AIM: Moderna Biotech Spain, s.l
- Comirnaty, detentor da AIM: BioNTech Manufacturing GmbH (Pfizer)

A vacina da **Janssen** utiliza um vetor recombinante, não replicante de adenovírus humano tipo 26 que codifica para a glicoproteína spike (S) do SARS-CoV-2, produzido em células PER.C6 TetR. Deste modo ocorre transcrição e tradução da glicoproteína S do SARS-CoV-2 estimulando a produção de anticorpos neutralizantes, anticorpos S funcionais específicos e uma resposta imune celular. Esta vacina pode ser conservada e transportada congelada a uma temperatura entre -25°C e

-15°C ou descongelada entre 2°C e 8°C. Após descongelada não poderá voltar a sofrer congelamento e terá uma validade de 3 meses. Para a imunização ser completa basta uma dose da vacina intramuscular. Após 14 dias da administração da vacina em adultos seronegativos para a covid-19, esta tem uma eficácia de 66,9% e após 28 dias da imunização apresenta uma eficácia de 66,1%. Para a doença grave da Covid-19, há uma eficácia de 76,7% após 14 dias da administração da vacina e de 85,4% após 28 dias da administração da vacina. (35)

A vacina da **AstraZeneca** utiliza também um vetor recombinante de adenovírus de chimpanzé não replicante (ChAdOx1) que codifica para glicoproteína S do vírus SARS-CoV-2, produzido em células 293 de rim embrionário humano (HEK) modificadas geneticamente. Pode ser conservada durante 6 meses no frio (2°C-8°C). Para a imunização ser completa é necessário duas doses com um intervalo de 12 semanas. A vacina apresenta uma eficácia de 62,6% após a segunda dose. (36)

A vacina da **Moderna** contém mRNA não replicante encapsulado em nanopartículas lipídicas. Esse mRNA codifica para uma sequência integral da proteína S (Spike) do SARS-CoV-2 modificada com duas substituições de prolina no interior do domínio heptad repeat 1 (S-2P) com o objetivo de estabilizar a proteína S. Após administrada, as células dendríticas e macrófagos do organismo são capazes de traduzir a proteína S. A vacina pode ser conservada congelada durante 7 meses entre -25°C e -15°C ou refrigerada entre 2°C e 8°C, protegida da luz, no máximo 30 dias. Para a imunização ser completa é necessário duas doses com um intervalo de 28 dias. A vacina apresenta uma eficácia global, após 14 dias de administração da segunda dose de 94,1% (37)

Na vacina **Comirnaty**, o mRNA não replicante encontra-se encapsulado em nanopartículas lipídicas. O mRNA codifica para a proteína S do vírus SARS-Cov-2 com duas mutações pontuais na hélice central para a prolina, bloqueando a proteína S numa conformação pré-fusão antígenicamente preferida. A vacina induz imunidade mediada por células e anticorpos neutralizantes contra o antígeno S do vírus. A vacina pode ser conservada congelada durante 6 meses a uma temperatura entre -90°C e -60°C e após abertura pode ser conservada e transportada a uma temperatura entre -25°C e -15°C durante um período de 2 semanas ou conservada refrigerada durante 1 mês a uma temperatura entre 2°C e 8°C. Para a imunização ser completa é necessário duas doses com um intervalo de 21 dias, via intramuscular. Após sete dias da administração da vacina, esta apresenta uma eficácia global de 95%. (38)

Nome da vacina	Biotecnologia	Imunização	Conservação	Eficácia*
Janssen	DNA recombinante	1 dose	Congelada (-25°C e -15°C) / refrigerada (2°C-8°C.)	85,4%
AstraZeneca	DNA recombinante	2 doses com intervalo de 12 semanas	Refrigerada (2°C-8°C)	62,6%
Moderna	Nucleósido modificado	2 doses com intervalo de 28 dias	Congelada (-25°C e -15°C) / refrigerada (2°C-8°C.)	94,1%
Comirnaty	Nucleósido modificado	2 doses com intervalo de 21 dias	Congelada (-25°C e -15°C) / refrigerada (2°C-8°C.)	95%

*eficácia após imunização completa com as doses recomendadas

Tabela 1- Tabela resumo das características das vacinas aprovadas em Portugal para a Covid-19.

Capítulo II: Antagonistas dos Recetores da Angiotensina como inibidor do eixo renina - angiotensina - aldosterona

I. Eixo renina - angiotensina – aldosterona

O eixo renina-angiotensina-aldosterona representa um sistema em cascata de elementos que vão regular vários mecanismos fisiológicos no organismo. Fazem parte deste sistema o angiotensinogénio, a renina, a angiotensina I, a angiotensina II, a enzima conversora da angiotensina e a angiotensina- (1-7) e a enzima conversora da angiotensina 2. (2)

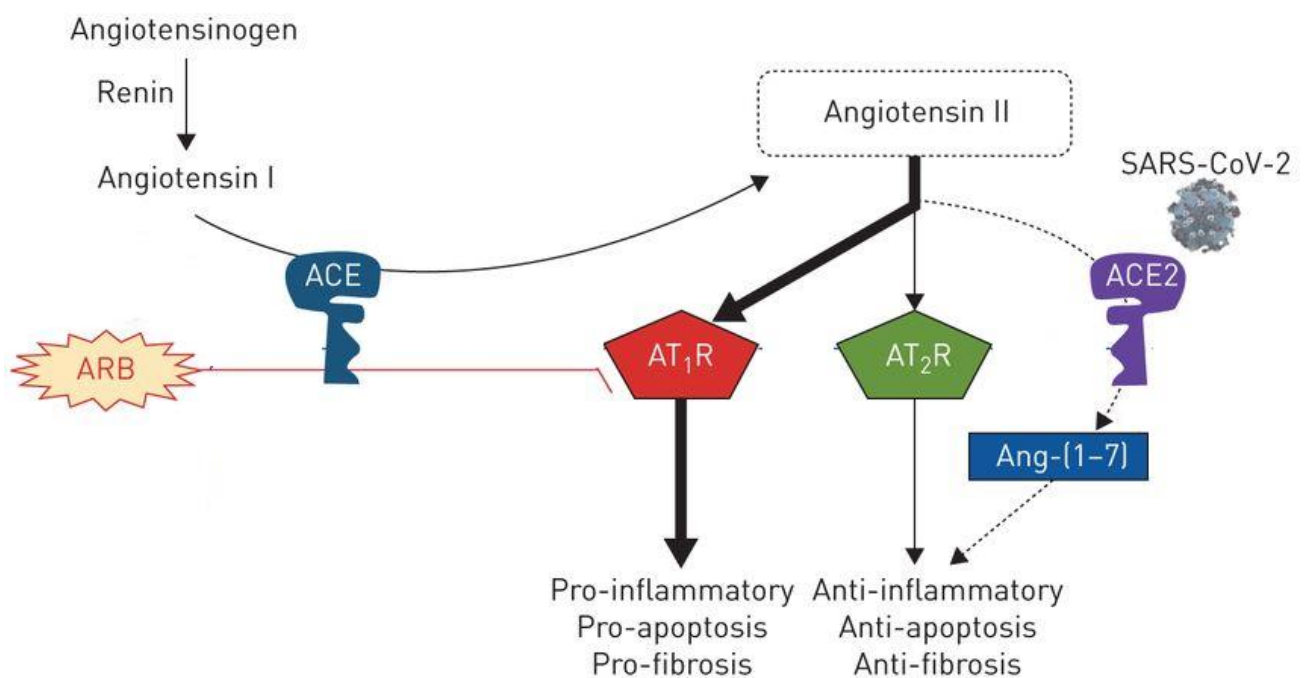


Figura 8- O eixo renina-angiotensina-aldosterona. (adaptado 1)

O angiotensinogénio é uma α -2 globulina de 411 aminoácidos sintetizada no fígado aquando da estimulação pelos glucocorticoides, estrogénios ou citocinas inflamatórias. O angiotensinogénio serve de substrato à renina. A renina é uma enzima sintetizada, armazenada e secretada pelas células justaglomerulares que irá clivar a porção N-terminal do angiotensinogénio transformando-o em angiotensina I. (2) Por sua vez, a angiotensina I é um decapeptídeo (10 aminoácidos) inativo. (2) Deste modo a enzima conversora da angiotensina (dipeptidil-carboxilase) catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II de 8 aminoácidos. (1) (2)

Existe dois recetores angiotensina II: os recetores da angiotensina tipo I e os recetores da angiotensina tipo II. A ativação destes recetores pela angiotensina desencadeia diferentes efeitos.

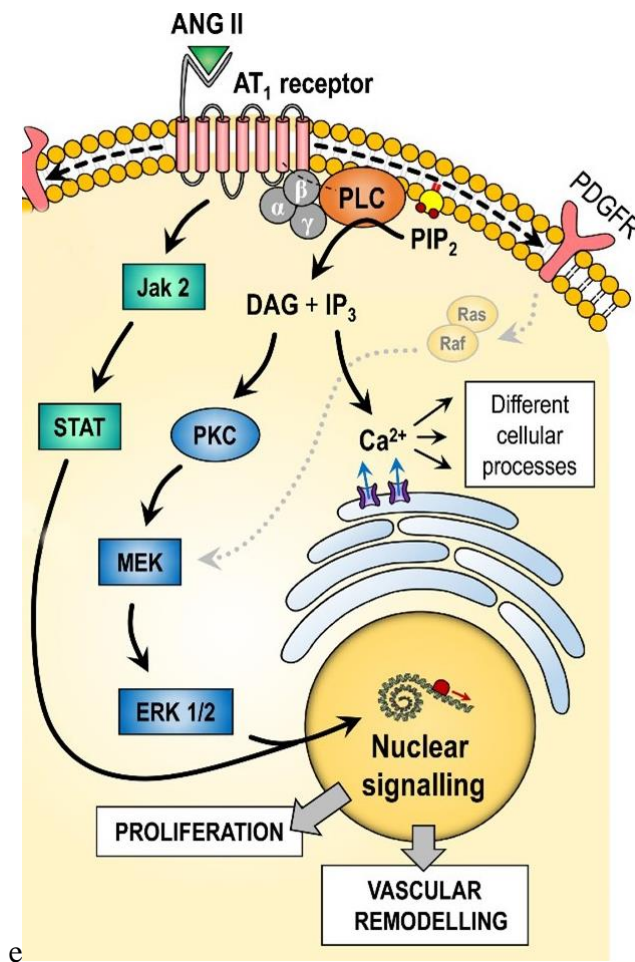


Figura 9- Vias de sinalização do receptor AT1 pela angiotensina II. (7)

O recetor AT1 é um recetor acoplado à proteína G (recetor transmembranar), expresso no rim, coração, musculo liso vascular, endotélio, tecido adiposo e cérebro. (8) Quando a angiotensina liga-se ao recetor AT1 pode originar duas respostas celulares: uma cascata de sinalização celular via ativação da proteína Jak 2/STAT ou ativação da fosfolipase C convertendo o fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP₂) em trifosfato de inositol (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ liga-se ao reticulo endoplasmático, promovendo um aumento intracelular de cálcio que provoca contração do musculo liso vascular e secreção de aldosterona pelo córtex renal. (9) O DAG ativa a proteína quinase C (PKC), ocorrendo transcrição do mRNA que codifica para o fator de crescimento epidérmico (EGFR) e para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). A ativação do AT1R leva à ativação da cascata de inflamação, vasoconstrição, aumento da aterogenicidade, apoptose, aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal, libertação de ADH, resistência à insulina e libertação

de aldosterona devido à ativação da aldosterona sintase. A aldosterona é sintetizada a partir do colesterol no córtex da glândula suprarrenal e tem como principais efeitos o aumento da atividade dos canais de sódio do epitélio renal provendo a reabsorção de sódio e conseqüentemente de água, levando a um aumento da volemia e da pressão arterial. (3)

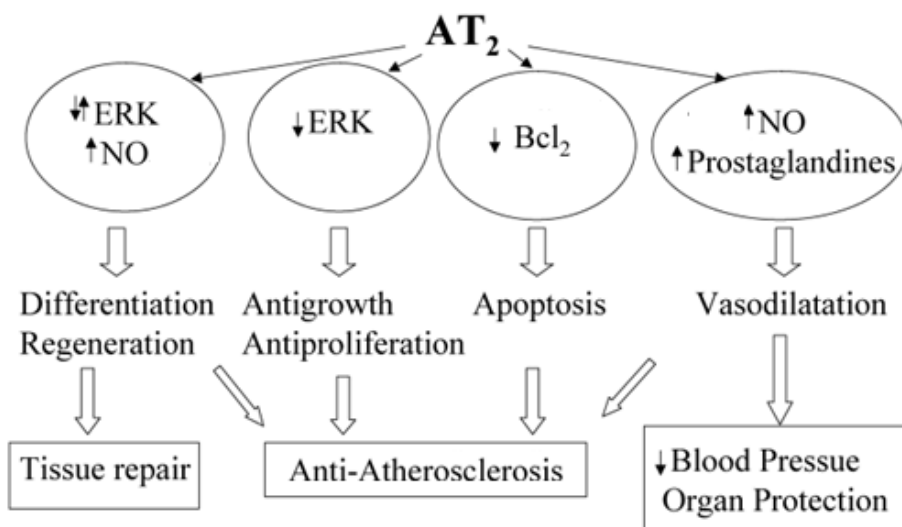


Figura 10- Vias de sinalização do receptor AT2 pela angiotensina II. (9)

O recetor AT2 também é um recetor acoplado à proteína G (recetor transmembranar), expresso no rim, coração, musculo liso vascular, endotélio, tecido adiposo e cérebro, todavia no adulto os seus níveis de expressão são menores que o AT1R. (8) A ativação do AT2R leva à libertação de oxido nítrico e prostaglandinas que promovem a vasodilatação e ativa a MAP quinase fosfatase-1 (MKP-1) e inativa as quinases ERK1 e ERK2, resultando na desfosforilação da Bcl-2, promovendo a apoptose. (9) Também a ativação do AT2R pela angiotensina II diminui a agregação plaquetária e promove a reparação tecidual e ação da insulina. (1)

II. Mecanismo de ação dos Antagonistas dos Recetores da Angiotensina

Os antagonistas dos recetores da angiotensina também são conhecidos por bloqueadores dos recetores da angiotensina devido ao facto de antagonizarem os efeitos da angiotensina II. Os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) ligam-se de forma competitiva aos recetores da angiotensina, tendo mais afinidade para os AT1R do que para os AT2R. (4) Apesar de ligarem-se competitivamente ao AT1R, dissociam-se lentamente do mesmo. Assim ao estabelecerem uma ligação potente e seletiva ao recetor AT1R, impedem que a angiotensina II se ligue ao mesmo, daí

estes fármacos serem também denominados bloqueadores dos recetores da angiotensina II. (10)

O efeito anti hipertensor deve-se ao facto de os antagonistas dos recetores da angiotensina terem a capacidade de inibirem de forma potente e seletiva os recetores AT1R, antagonizando os efeitos fisiológicos da angiotensina II, nomeadamente: (4)

1. contração no musculo liso vascular
2. Secreção de aldosterona
3. libertação de ADH
4. Libertação de catecolaminas adrenais (adrenalina e noradrenalina)
5. Aumento da atividade simpática

Em Portugal estão aprovados o Olmesartan, Candesartan, Eprosartan, Losartan, Valsartan, Irbesartan e o Telmisartan. (5) Os antagonistas dos recetores da angiotensina organizam-se da seguinte forma decrescente de afinidade para o AT1R: Candesartan = Omesartan > Irbesartan = Eprosartan > Telmisartan = Valsartan = Exp 3174 (metabolito ativo do Losartan) > Losartan. Assim, é interessante realçar que o Candesartan é o fármaco antagonista do recetor da angiotensina que apresenta mais afinidade para o recetor AT1R e o metabolito ativo do Losartan, o Exp 3174, apresenta mais afinidade para o recetor AT1R do que o próprio Losartan. (4)

O Candesartan e o Olmesartan são profarmacos que são hidrolisados a fármacos ativos no trato gastrointestinal, durante a absorção, por esterases.

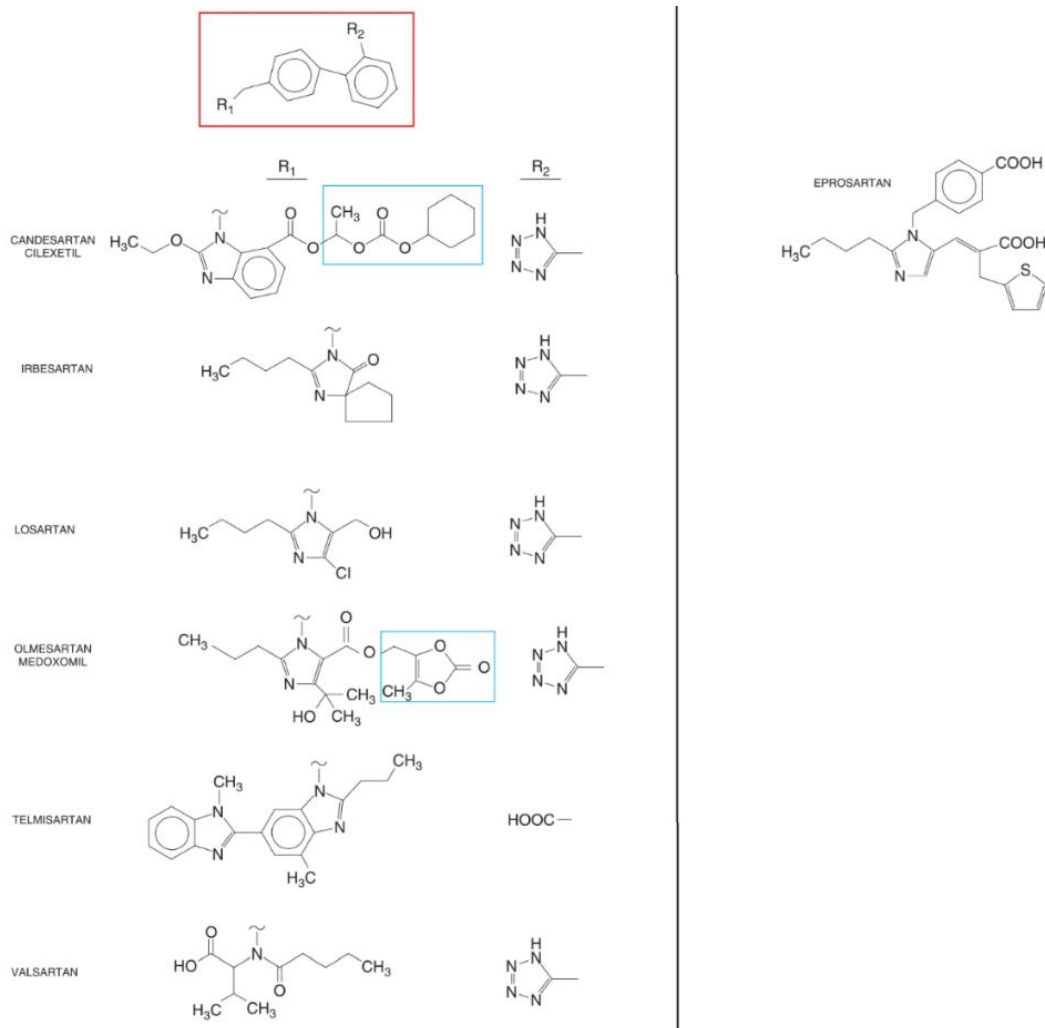


Figura 11- Estrutura molecular dos ARAs (adaptado 4)

	Losartan	Valsartan	Irbesartan	Candesartan	Telmisartan	Eprosartan
T _{max} (h)	1	2-4	1-2	3-5	1	1-3
Duration of action (h)	≈24	≈24	≈24	≥24	≥24	≈24
Bioavailability	33%	≈25%	60-80%	≈15%	42-58%	13%
Food effect*	AUC ↓ 10%	AUC ↓ 40% C _{max} ↓ 50%	No effect	No effect	AUC ↓ 6-20%	AUC ↓ ≈15% C _{max} ↓ ≈25%
Drug-drug interaction	Rifampin, fluconazole	—	—	—	Digoxin	—
Metabolism enzymes, primary	CYP2C9, CYP3A4	Unknown†	CYP2C9	—‡	Acylglucuronide§	—
Prodrug	No	No	No	Candesartan cilexetil	No	No
Active metabolite	EXP3174	No	No	Candesartan	No	No
Elimination half-life (h)	≈2 ≈6-9¶	≈6	11-15	≈9	≈24	5-9
Elimination						
Fecal	≈60%	≈83%	≈80%	≈67%	>97%	≈90%
Urinary	≈35%	≈13%	≈20%	≈33%	<1%	≈7%

Figura 12- Resumo da farmacocinética dos ARAs. (adaptado 11)

A interação destes fármacos com os alimentos não é muito significativa. Apesar de os alimentos diminuírem a concentração plasmática máxima (C_{máx}) em 50% do Valsartan, esta a redução não é clinicamente significativa. (12) A eliminação dos fármacos antagonistas dos recetores da angiotensina é mais significativa por via biliar, apesar de uma pequena percentagem ser eliminada por via renal. O Telmisartan e o Eprosartan são os fármacos que apresenta maior eliminação biliar, daí a sua administração em doentes com insuficiência hepática ou doença obstrutiva biliar deve ser evitada. (11)

III. Efeitos adversos dos ARAs

Os antagonistas da angiotensina são teratogénicos, não devendo ser utilizados durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez. Em doentes com estenose da artéria renal devem ser utilizados com precaução pois podem causar hipotensão, oligúria, azotemia e insuficiência renal. A terapêutica combinada com diuréticos poupadores de potássio pode provocar hipercalemia, bem como a terapêutica com ARAs em doentes renais. (5) A hipercalemia deve-se ao facto da inibição no recetor AT1R ter como consequência a redução dos níveis de aldosterona causando retenção de potássio. (6)

Capítulo III: Papel da enzima de conversão da Angiotensina e dos antihipertensores ARA's na COVID-19

A angiotensina I, após ser convertida a partir do angiotensinogénio pela renina, pode ser processada para originar a angiotensina II ou a angiotensina-(1-7). A angiotensina-(1-7) pode ser produzida diretamente a partir da angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina 2 ou a partir da angiotensina I pela enzima de conversão da angiotensina 2 originando a angiotensina-(1-9) e posteriormente por endopeptídases (neprilisina). (14)

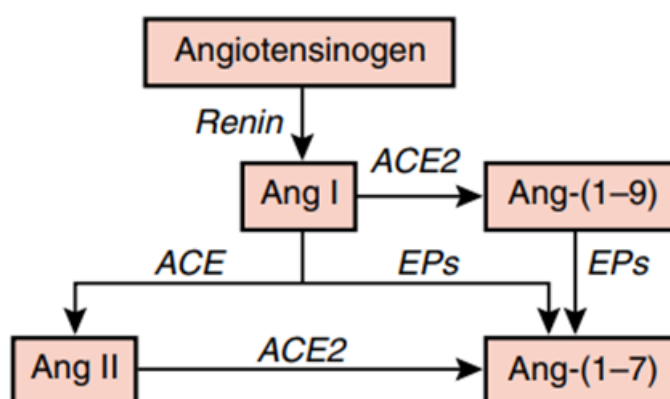


Figura 13- Síntese e metabolismo da Ang- (1-7) no rim. (adaptado 14)

Além da enzima de conversão da angiotensina 2 degradar a angiotensina II também apresenta um papel cardioprotetor ao aumentar os níveis de angiotensina-(1-7). A angiotensina-(1-7) liga-se ao recetor, MAS acoplado à proteína G. (16)

A angiotensina-(1-7) medeia vários efeitos benéficos ao nível cardiovascular, renal e neural. A nível cardiovascular a Ang-1(1-7) promove a vasodilatação por meio de prostaglandinas vasodilatadoras, da bradicinina e da libertação de oxido nítrico, promovendo a diminuição da pressão arterial. A nível renal, induz a vasodilatação da arteríola aferente aumentando a taxa de filtração glomerular, promove a diurese e a excreção de sódio pela urina. Assim o eixo ACE2/Ang-(1-7)/MasR atuam como um antagonista fisiológico e contra regula o eixo renina-angiotensina-aldosterona.

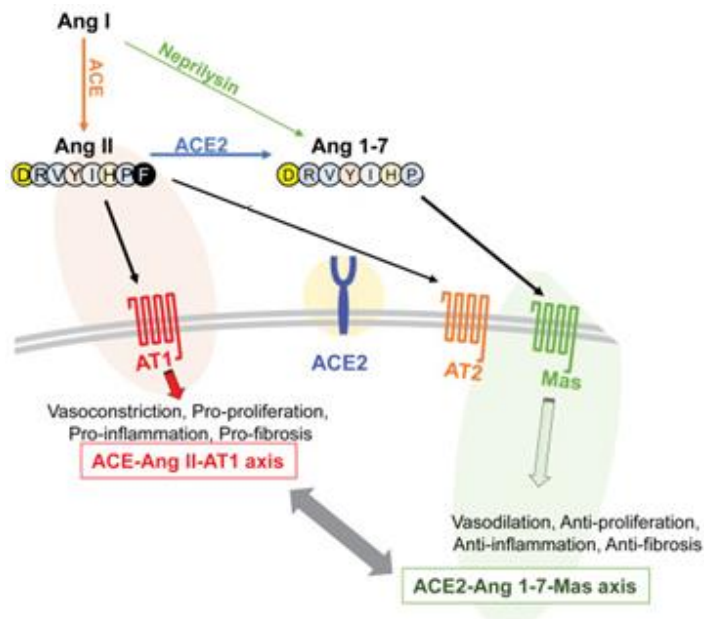


Figura 14- Os recetores envolvidos no eixo renina-angiotensina-aldosterona. (adaptado 15)

A enzima de conversão da Angiotensina 2 é expressa no sistema vascular nas células endoteliais e nas células do músculo liso vascular; no coração (cardiofibroblastos, nos cardiomiócitos, nas células endoteliais e nas células adiposas epicárdicas) e nos rins, nomeadamente nas células glomerulares, podócitos e nas células epiteliais do túbulo proximal. A ECA2 também é expressa nos hepatócitos, nas células da retina, nas vias respiratórias superiores (células epiteliais ciliadas e caliciformes) e células epiteliais alveolares. Deste modo a angiotensina-1-7 vai mediar efeitos protetores em todos os tecidos que apresentem o seu recetor MasR.

Os efeitos cardioprotetores da ACE2 deve-se à:

1. degradação de Ang I a Ang 1-9, limitando a ação da enzima da conversão da angiotensina sobre o seu substrato;
2. redução dos efeitos prejudiciais da Ang II devido à sua degradação a Ang-(1-7);
3. formação de Ang 1-7 que exerce efeitos cardioprotetores.

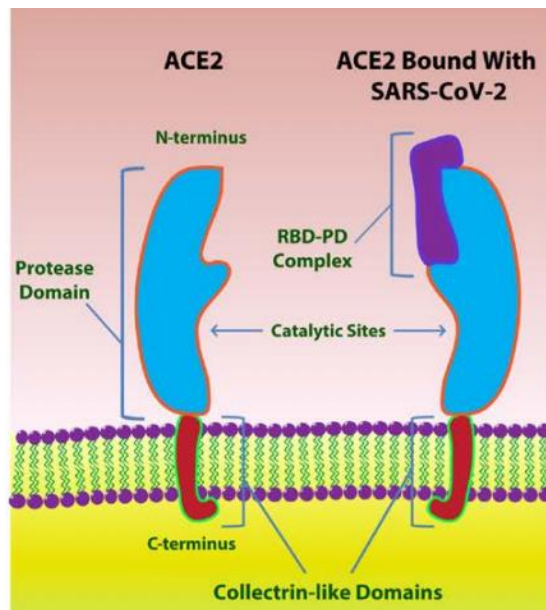


Figura 15- Esquema dos domínios da enzima de conversão da angiotensina e a interação com o SRAS-Cov-2 (13)

A enzima de conversão da Angiotensina 2 é constituída por dois domínios: o domínio extracelular N-terminal e o domínio transmembranar C-terminal. O domínio C-terminal apresenta uma cauda citosólica. O domínio extracelular é uma protease (quebra as ligações peptídicas entre aminoácidos), enquanto o domínio transmembranar é tipo colectrina. A colectrina é uma proteína com a função reguladora dos transportadores de aminoácidos para a superfície celular. (13)

O SARS-Cov-2 utiliza a enzima de conversão da Angiotensina 2 como recetor para infetar as células. O domínio de ligação ao recetor da proteína viral S do SARS-Cov-2 interage com o domínio extracelular da enzima de conversão da Angiotensina 2, formando o complexo RBD-PD. Seguidamente uma protease de superfície celular, a protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2), permite a fusão da membrana viral SARS-COV-2 com as membranas celulares do hospedeiro, resultando na entrada e replicação viral nas células-alvo. (20) Consequentemente ocorre regulação negativa da enzima de conversão da Angiotensina 2. (13) A diminuição da atividade da ACE2 resulta na ativação do eixo Ang II / AT1R. (13)

O aumento dos níveis de angiotensina II resulta num aumento da atividade dos recetores AT1R resultando em várias alterações fisiológicas: (13)

1. Vasoconstrição;
2. Aumento das espécies reativas de oxigénio;
3. Hipertrofia;
4. Diminuição da sensibilidade à insulina;

5. Aumento do uptake de glicose
6. Elevação das citocinas pro-inflamatórias

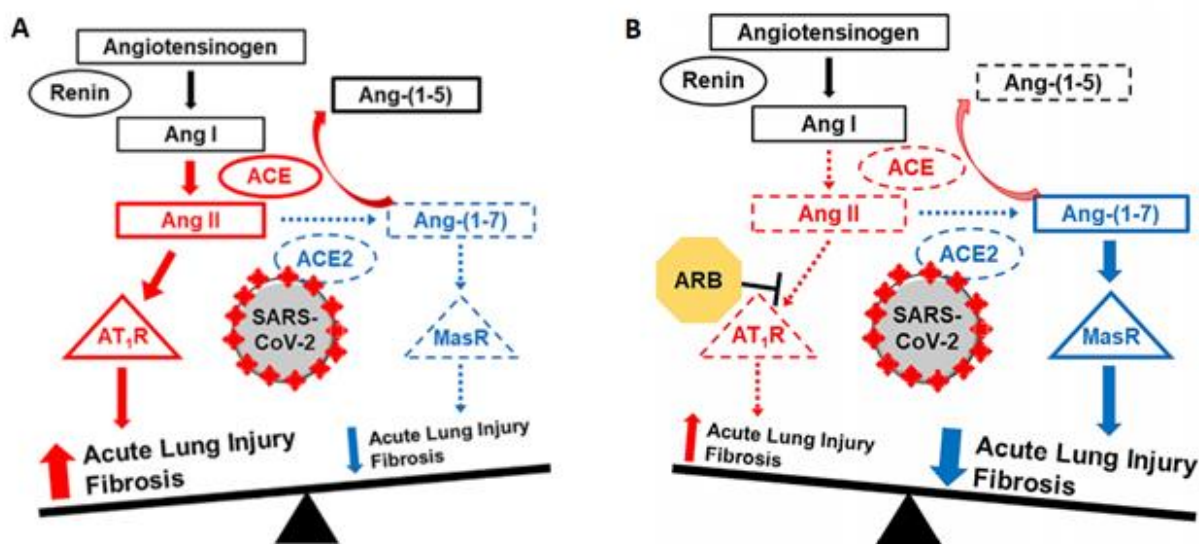


Figura 16- Impacto da terapêutica com antagonistas do recetor da angiotensina na infeção pelo SARS-COV-2 (adaptado de 18)

O balanço entre Ang II/AT1R e Ang-(1-7) vai contribuir para o desenvolvimento, progressão ou regressão para diversas doenças, nomeadamente cardiovasculares e renais.

A terapêutica com os bloqueadores dos recetores da angiotensina pode ser vista como um fator facilitador da infeção pelo vírus SARS-Cov-2 ou como tentativa terapêutica em doentes infetados com a Covid-19. Em doentes hipertensos a realizar terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina, estes ligam-se competitivamente ao AT1R, bloqueando a ACE/Ang II. Como consequência ocorre desvio do eixo renina-angiotensina-aldosterona para a via ACE2/Angiotensina-(1-7). (18) Teoricamente o aumento da expressão da enzima de conversão da angiotensina 2 amplificaria a capacidade do vírus SARS-COV-2 penetrar as células pelo facto de dispor de mais recetores para ligar-se. (19) Em contrapartida, a expressão mais elevada de ACE2 em doentes infetados com terapêutica com ARAs instaurada pode desempenhar um fator protetor de desenvolvimento de lesão pulmonar aguda, visto que ao bloquear a ativação excessiva do AT1R pela angiotensina II causada pela infeção viral, ocorre regulação positiva da ECA2 aumentando a síntese de angiotensina-1-7.

Conseqüentemente a angiotensina-1-7 irá desempenhar o seu papel fisiológico anti-inflamatório, vasodilatador, anti-fibrótico e anti-proliferativo. (22)

Na prática, o serviço de cardiologia de um hospital espanhol levou a cabo um estudo coorte observacional numa população ocidental que teve como objetivo pesquisar as implicações clínicas da terapêutica crônica com antihipertensores ARAS/IECAS no prognóstico dos doentes infetados com a Covid-19. O estudo concluiu-o que a terapêutica com os bloqueadores dos recetores da angiotensina concomitantemente com a infeção por Covid-19 teria um efeito neutro na mortalidade e insuficiência cardíaca bem como na necessidade de internamento ou admissão aos cuidados intensivos. (23)

Por outro lado, outro estudo coorte retrospectivo, realizado com doentes infetados com covid-19 em três hospitais chineses teve como objetivo analisar possíveis associações entre o uso de anti-hipertensivos e a gravidade da doença SARS-COV-2 e concluiu-o haver uma associação entre o uso de ARAs e a redução da taxa de mortalidade e da gravidade dos sintomas em pacientes hipertensos infetados com Covid-19. (25)

Capítulo IV: Papel do farmacêutico no aconselhamento ao doente hipertenso

A hipertensão arterial aumenta significativamente o risco de morbidade, mortalidade e desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Os farmacêuticos desempenham um papel proactivo no acompanhamento do doente hipertenso, desempenhando um papel fundamental na prevenção, acompanhamento e tratamento do doente.

Em farmácia comunitária o farmacêutico promove o rastreio da hipertensão mediante a sua deteção e encaminhamento dos doentes ao médico e posterior seguimento, através do acompanhamento a longo prazo dos doentes, alertando para eventuais necessidades de ajustes, por parte do médico, da terapêutica instituída. O farmacêutico tem um papel basilar no que respeita à averiguação de possíveis razões para uma resposta inadequada aos antihipertensores, nomeadamente a não adesão à terapêutica, regime farmacoterapêutico inadequado, interações medicamentosas, incumprimento das medidas não farmacológicas, presença de fatores de risco como a obesidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool, apneia do sono ou dor crónica. (24)

O farmacêutico, como profissão científica, é dotado de capacidade de análise, interpretação e espírito crítico de toda a bibliografia até então publicada, mantendo-se atualizado de forma a poder responder a todas as preocupações e dúvidas dos doentes. No contexto de farmácia comunitária, alguns doentes hipertensos e a realizar terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina podem demonstrar-se preocupados e com vontade de abandonar a terapêutica. Nestes casos é importante ir ao encontro das inquietações do doente informando que não há evidência entre o agravamento da infeção por COVID-19 quando tratados com antihipertensores antagonistas dos recetores da angiotensina. (21) Assim a suspensão da medicação com antagonistas dos recetores da angiotensina em doentes infetados não é fundamentada nem indicada.

Tendo em conta o conhecimento atual e fazendo o balanço benefício-risco um doente hipertenso apresenta mais riscos do que benéficos se abandonar a terapêutica anti-hipertensiva. Um doente hipertenso não medicado pode vir a sofrer lesões no órgão, nomeadamente acidentes vasculares cerebrais, encefalopatia hipertensiva com alterações do estado de consciência e perda transitória da visão, enfarte do miocárdio, angina de peito, insuficiência cardíaca e insuficiência renal aguda.

Conclusões

A Covid-19 é uma doença com grande expressão a nível mundial e elevando impacto na saúde pública, daí ser fortemente regulada e monitorizada.

Assistimos a uma superabundância de informações o que torna complicado a tomada de decisões sobre a saúde. A desinformação e as notícias falsas põem em causa a confiança da sociedade nas autoridades competentes, a coesão social e a resposta a emergências.

Atualmente os tratamentos da doença assentam na oxigênio-terapia imediata em doentes com dificuldade respiratória, uso de glucocorticoides como a dexametasona em doentes em estado crítico e uso de alguns antivirais em modo off-label. A OMS recomenda também trombotoprofilaxia padrão, se não houver contraindicações.

A enzima de conversão da angiotensina 2 apesar de fazer parte integrante do eixo renina – angiotensina- aldosterona também atua como recetor do vírus SARS-Cov-2. O vírus ao ligar-se à ACE2 modula por regulação negativa este eixo. Assim os recetores tipo 1 da angiotensina são ativados com consequentes implicações fisiológicas, nomeadamente vasoconstrição, libertação de citocinas pro-inflamatórias, fibrose e apoptose.

Apesar da regulação negativa, um doente infetado e medicado com antagonistas dos recetores da angiotensina para controle da hipertensão, apresenta os ATR1 bloqueados devido à ligação competitiva dos mesmos. Assim a angiotensina II não consegue ativar os ATR1. Ocorre então aumento da expressão da enzima da conversão da angiotensina 2 e aumento dos níveis de angiotensina – (1-7).

O aumento dos níveis de angiotensina – (1-7) implica mais recetores disponíveis para o vírus SARS-Cov-2 se poder ligar e assim maior suscetibilidade dos doentes para serem infetados, mas também ocorre incremento dos efeitos fisiológicos benéficos da angiotensina – (1-7), sobretudo efeitos anti-apoptose, anti-fibrose, vasodilatação e anti-inflamatórios.

Os antagonistas dos recetores da angiotensina não estão associados ao aumento do risco de infeção nem ao aumento do risco de doença grave, podendo até desempenhar um papel na diminuição do risco de mortalidade e efeitos adversos graves.

Referências Bibliográficas

1. Ingraham N, Barakat A, Reilkoff R, Bezdicek T, Schacker T, Chipman J et al. Understanding the renin–angiotensin–aldosterone–SARS-CoV axis: a comprehensive review. *European Respiratory Journal*. 2020;56(1):2000912.
2. Anabela GIESTAS et al, Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica, *Acta Med Port*. 2010; 23(4):677-688
3. Et Riet L. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Alterations. *Circulation Research*. 2015;116(6):960-975.
4. Brunton L, Chabner B, Knollmann B, Goodman L, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York, etc.: McGraw-Hill; 2011.
5. Infomed [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2021 [cited 9 May 2021]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo>
6. Trevor A, Katzung B, Kruidering-Hall M, Masters S. *Pharmacology Examination & Board Review*. 10th ed. 2013.
7. Hjerimitslev M, Grimm D, Wehland M, Simonsen U, Krüger M. Azilsartan Medoxomil, an Angiotensin II Receptor Antagonist for the Treatment of Hypertension. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2017;121(4):225-233.
8. Azushima K, Morisawa N, Tamura K, Nishiyama A. Recent Research Advances in Renin-Angiotensin-Aldosterone System Receptors. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(3).
9. KASCHINA E, UNGER T. Angiotensin AT1/AT2 Receptors: Regulation, Signalling and Function. *Blood Pressure*. 2003;12(2):70-88.
10. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacological Research*. 2017;124:116-125.
11. Cheng-Lai A. An Angiotensin-II Receptor Antagonist for the Management of Hypertension. *Heart Disease*. 2002;:54-59.
12. Infarmed, RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Diovan. 2019;.
13. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J, Turner A et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System.

14. Diz D, Chappell M, Tallant E, Ferrario C. Angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 2005;;100-110.
15. Yamamoto K, Takeshita H, Rakugi H. ACE2, angiotensin 1-7 and skeletal muscle: review in the era of COVID-19. *Clinical Science*. 2020;134(22):3047-3062.
16. Shete A. Urgent need for evaluating agonists of angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis for treating patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:348-351.
17. Medina D, Arnold A. Angiotensin-(1-7): Translational Avenues in Cardiovascular Control. *American Journal of Hypertension*. 2019;32(12):1133-1142.
18. South A, Brady T, Flynn J. ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic. *Hypertension*. 2020;76(1):16-22.
19. Cohen J, Hanff T, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander N, Medina C et al. Continuation versus discontinuation of renin–angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(3):275-284.
20. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension Research*. 2020;43(7):648-654.
21. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3584909/Comunicado+de+Imprensa+Aus%C3%A2ncia+de+evid%C3%A2ncia+entre+o+agravamento+da+infe%C3%A7%C3%A3o+por+COVID19+e+medicamentos+usados+na+hipertens%C3%A3o%2C+doen%C3%A7a+card%C3%ADaca+ou+renal/37b62f50-ed50-3286-b9a4-0375099ab70b>
22. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*. 2020;81(5):537-540.
23. López-Otero D, López-Pais J, Cacho-Antonio C, Antúnez-Muiños P, González-Ferrero T, Pérez-Poza M et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population. *CARDIOVID registry*. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021;74(2):175-182.
24. [cim_e_publicacoes_acompanhamento_do_doente_hipertenso_na_farmacia_i_2015_06_18_lb_18266238175a12c46752cd4.pdf](#)

25. Yan F, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Lv J et al. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discovery*. 2020;6(1).
26. Ema.europa.eu. 2021 [cited 12 June 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pt.pdf
27. Lamb Y. Remdesivir: First Approval. *Drugs*. 2020;80(13):1355-1363.
28. [Internet]. Infarmed.pt. 2021 [cited 14 June 2021]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3584301/Recomendacao+suspensao+Hidroxicl+oquina/5441ad14-3093-a2b7-9002-8a97261c2e5d>
29. [Internet]. Ema.europa.eu. 2021 [cited 14 June 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation_en.pdf
30. Ahmed M, Hassan A. Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(12):2637-2646.
31. Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020;178:104787.
32. EMA advises against use of ivermectin for the prevention or treatment COVID-19 outside randomised clinical trials - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 14 June 2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-against-use-ivermectin-prevention-treatment-covid-19-outside-randomised-clinical-trials>
33. EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 14 June 2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>
34. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance WHO. 2020;.
35. [Internet]. Ema.europa.eu. 2021 [cited 17 June 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_pt.pdf

36. [Internet]. Ema.europa.eu. 2021 [cited 17 June 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_pt.pdf
37. [Internet]. Ema.europa.eu. 2021 [cited 17 June 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_pt.pdf
38. [Internet]. Ema.europa.eu. 2021 [cited 17 June 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_pt.pdf
39. Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2 DGS. 2020; Norma 019/2020.
40. COVID-19 Testing FAQs | ASM.org [Internet]. ASM.org. 2021 [cited 21 June 2021]. Available from: <https://asm.org/Articles/2020/April/COVID-19-Testing-FAQs>
41. Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device. 2021;.
42. Estado Epidemiológico COVID19 Portugal - Covid 19 estamos ON [Internet]. Covid 19 estamos ON. 2021 [cited 21 June 2021]. Available from: <https://covid19estamoson.gov.pt/estado-epidemiologico-covid19-portugal/>
43. Relatório de Situação [Internet]. COVID-19. 2021 [cited 21 June 2021]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/relatorio-de-situacao/>
44. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 15 June 2021 [Internet]. Who.int. 2021 [cited 21 June 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2021>
45. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 21 June 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
46. Florindo H, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio R, Carreira B, Yeini E et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nature Nanotechnology*. 2020;15(8):630-645.
47. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;324(8):782.

48. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-1026.
49. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
50. Update 47 – SARS-CoV-2 virus mutations & variants [Internet]. Who.int. 2021 [cited 21 June 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/update-47-sars-cov-2-virus-mutations-variants>
51. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. Who.int. 2021 [cited 21 June 2021]. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
52. Fu Z, Huang B, Tang J, Liu S, Liu M, Ye Y et al. The complex structure of GRL0617 and SARS-CoV-2 PLpro reveals a hot spot for antiviral drug discovery. *Nature Communications*. 2021;12(1).
53. Beig Parikhani A, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S, Salehi-Vaziri M et al. The Inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Potential Management Options. *Current Microbiology*. 2021;78(4):1099-1114.
54. [Internet]. Cdn.who.int. 2021 [cited 26 June 2021]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/epi-win/covid_update-31-may-2021.pdf?sfvrsn=32d0b8d6_4
55. Caldeira D, Alves M, Gouveia e Melo R, Silvério António P, Cunha N, Nunes-Ferreira A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: Systematic review and meta-analysis. *IJC Heart & Vasculature*. 2020;31:100627.
56. Can serological tests measure the efficacy of vaccines against SARS-CoV-2? - BIOLAN HEALTH [Internet]. BIOLAN HEALTH. 2021 [cited 12 July 2021]. Available from: <https://biolanhealth.com/en/can-serological-tests-measure-the-efficacy-of-vaccines-against-sars-cov-2/>