



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CAMPUS TOLEDO

**CURSO DE MEDICINA**



## PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

### TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

**Título original:** Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid 19

**Autores:** VADUGANATHAN, Muthiah; VARDENY, Orly; MICHEL, Thomas; *et al.*

**Publicado em:** NEJM.March 30, 2020

**DOI:** 10.1056/NEJMsr2005760

#### Relatório especial

### **Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona em Pacientes com Covid-19**

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é uma elegante cascata de peptídeos vasoativos que conduzem processos fundamentais na fisiologia humana. A Síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 1 (SARS-CoV-1) e SARS-CoV-2, as quais foram responsáveis pela epidemia de SARS de 2002 a 2004 e pela mais recente pandemia da doença de coronavírus em 2019 (Covid-19), respectivamente, se relacionam com o SRAA por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma enzima que contraria fisiologicamente a ativação do SRAA mas também funciona como um receptor para ambos os vírus da SARS.<sup>1,2</sup> A interação entre os vírus da SARS e a ECA2 foi proposta como um fator potencial em sua infectividade,<sup>3,4</sup> e há preocupações sobre o uso de inibidores do SRAA que possam alterar a ECA2 e se variações na expressão de ECA2 possam ser responsáveis em parte pela virulência da doença na epidemia de Covid-19 em

curso.<sup>5-8</sup> De fato, algumas fontes de mídias sociais e sistemas de saúde recentemente pediram pela descontinuação de inibidores de ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), ambos profilaticamente e dentro do contexto de suspeita de Covid-19.

Dado o uso comum de inibidores de ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) ao redor do mundo, orientações sobre o uso dessas drogas em pacientes com Covid-19 são necessárias com urgência. Aqui, nós destacamos que os dados em humanos são muito limitados para apoiar ou refutar essas hipóteses e preocupações. Especificamente, nós discutimos sobre os efeitos incertos dos bloqueadores do SRAA nos níveis de ECA2 e atividade em humanos, e propomos hipóteses alternativas de que o ECA2 possa ser benéfico em vez de prejudicial em pacientes com lesões pulmonares. Também levantamos explicitamente a preocupação de que a retirada de inibidores do SRAA pode ser prejudicial em certos pacientes de alto risco com Covid-19 confirmado ou suspeito.

**Covid-19 e adultos mais velhos com condições coexistentes**

Relatos iniciais<sup>5-8</sup> chamaram atenção para a potencial sobre-representação de hipertensão entre pacientes com Covid-19. Nas mais amplas séries de vários casos da China que foram lançadas durante a epidemia de Covid-19 (Tabela S1 no Apêndice suplementar, disponível com o texto completo deste artigo em NEJM.org), a hipertensão foi a condição coexistente mais frequente em 1099 pacientes; com uma prevalência estimada de 15%<sup>9</sup>; contudo, essa estimativa parece ser menor do que a prevalência estimada de hipertensão vista com outras infecções virais<sup>10</sup> e na população em geral da China.<sup>11,12</sup>

Condições coexistentes, incluindo hipertensão, têm sido consistentemente relatadas como mais comuns entre pacientes com Covid-19 que tiveram doença grave, foram admitidos em unidades de terapia intensiva, receberam ventilação mecânica, ou morreram do que em pacientes que tiveram a doença leve. Há preocupações de que o gerenciamento médico dessas condições coexistentes, incluindo o uso de inibidores do SRAA, possam ter contribuído para os desfechos adversos observados. Entretanto, essas condições parecem acompanhar a idade avançada, a qual está emergindo como o mais forte preditor de mortes relacionadas com a Covid-19.<sup>14</sup> Infelizmente, os relatos até o momento não tem sido rigorosamente relacionados à idade ou quaisquer outros fatores que contribuem para a saúde como prejudiciais para a previsão de risco. Com outras doenças infecciosas, condições coexistentes como hipertensão têm sido determinantes para o prognóstico,<sup>10</sup> e esse parece ser também o caso com a Covid-19.<sup>15</sup>

É importante notar que, apesar das inferências sobre o uso de inibidores do SRAA, faltam detalhes específicos nos estudos (Tabela S1). Estudos baseados em população estimam que apenas 30 a 40% dos pacientes na China que tem hipertensão são tratados com alguma terapia anti-hipertensiva; inibidores do SRAA são utilizados sozinhos ou combinados em 25 a 30% desses pacientes tratados.<sup>11,12</sup> Dadas tais estimativas, apenas uma fração de pacientes com Covid-19, ao menos na China, foi previamente tratada com inibidores do SRAA. São necessários dados que possam

mostrar padrões de usos de inibidores do SRAA e consequentes desfechos que rigorosamente consideram indicação de tratamento e gravidade da doença entre pacientes com Covid-19.

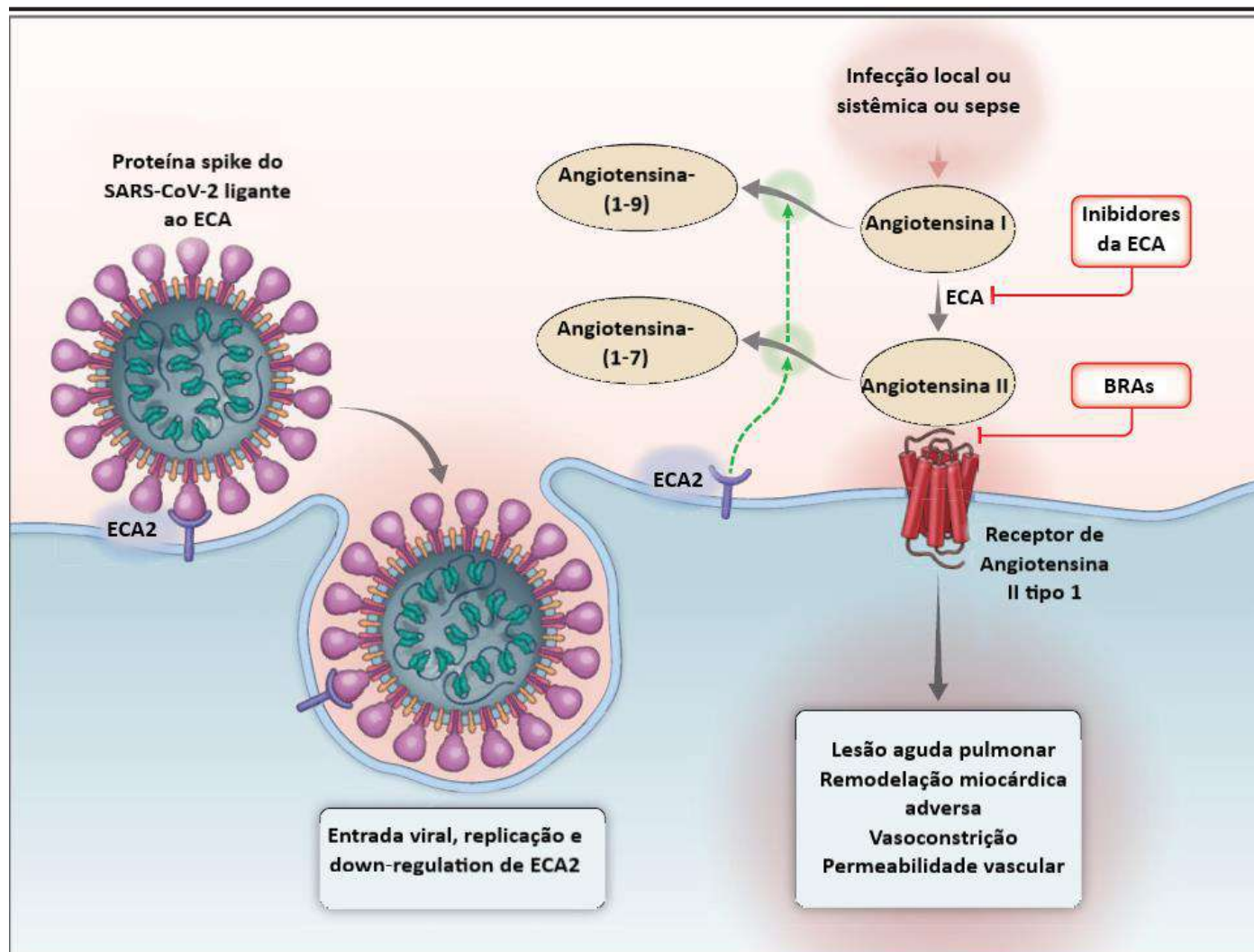
### **Efeitos incertos de inibidores do SRAA na ECA2 em humanos**

Componentes circulantes e específicos de tecidos do SRAA compõem uma complexa rede de interseção de peptídeos reguladores e contra reguladores (Figura 1). O ECA2 é uma enzima contra reguladora que degrada a angiotensina II em angiotensina (1-7), atenuando, desse modo, seus efeitos na vasoconstrição, retenção de sódio e fibrose. Embora a angiotensina II seja o substrato primário da ACE2, essa enzima também cliva a angiotensina I em angiotensina-(1-9) e participa da hidrólise de outros peptídeos.<sup>16</sup> Em estudos em humanos, amostras de tecido de 15 órgãos mostraram que a ECA2 é amplamente expressada, incluindo no coração e nos rins, bem como nas principais células alvo da SARS-CoV-2 (e do local da lesão dominante), as células epiteliais alveolares do pulmão.<sup>17</sup> De interesse, os níveis circulantes de ECA2 solúvel são baixos e o papel funcional da ECA2 nos pulmões parece ser relativamente mínimo em condições normais<sup>18</sup>, mas pode ser sobre-regulado em certos estados clínicos.

Como os inibidores da ECA e os BRA têm efeitos diferentes sobre a angiotensina II, o substrato primário da ECA2, os efeitos desses agentes nos níveis e na atividade da ECA2 podem diferir. Apesar da substancial homologia estrutural entre ECA e ECA2, seus sítios ativos enzimáticos são distintos. Como resultado, os inibidores da ECA no uso clínico não afetam diretamente a atividade da ECA2.<sup>19</sup> Modelos animais experimentais mostraram achados mistos com relação aos efeitos dos inibidores da ECA nos níveis ou atividade da ECA2 no tecido.<sup>20-25</sup> Da mesma forma, modelos animais obtiveram resultados inconsistentes com relação aos efeitos dos BRAs no ECA2, com alguns mostrando que os BRAs podem aumentar a expressão do RNA mensageiro ou os níveis de proteína do ECA2 nos tecidos<sup>21,26-34</sup> e outros mostrando nenhum efeito.<sup>23</sup>

Em contraste com os modelos animais disponíveis, existem poucos estudos em humanos sobre os efeitos da inibição do SRAA na expressão de ECA2. Em um estudo, a administração intravenosa de inibidores da ECA em pacientes com doença arterial coronariana não influenciou a produção de angiotensina (1–7), um achado que questiona se os inibidores da ECA têm efeitos diretos no metabolismo da angiotensina II direcionada pela ECA2.<sup>35</sup> Da mesma forma, em outro estudo, entre os pacientes com hipertensão, os níveis de angiotensina- (1–7) pareceram não ser afetados após o tratamento inicial com o inibidor da ECA captopril; no entanto, com a exposição à monoterapia de captopril por um período de 6 meses, os níveis de angiotensina (1–7) aumentaram.<sup>36</sup> Além disso, poucos estudos examinaram a atividade no plasma da ECA2 ou os níveis urinários da ECA2 em pacientes que receberam tratamento prolongado com inibidores do SRAA. Em estudos transversais envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca,<sup>37</sup> fibrilação atrial,<sup>38</sup> estenose aórtica,<sup>39</sup> e doença arterial coronariana,<sup>40</sup> a atividade plasmática da ECA2 não foi maior entre os pacientes que tomavam inibidores da ECA ou BRAs do que entre os pacientes não tratados. Em um estudo de coorte longitudinal envolvendo pacientes japoneses com hipertensão, os níveis urinários de ECA2 foram maiores entre os pacientes que receberam tratamento prolongado com a olmesartana do que entre os pacientes controle não tratados, mas essa associação não foi observada com o inibidor da ECA enalapril ou com outros BRA (losartana, candesartana, valsartana e telmisartana).<sup>41</sup> O tratamento prévio com inibidores da ECA foi associado ao aumento dos níveis de RNA mensageiro intestinal da ECA2 em um estudo, mas essa associação não foi observada com os BRAs<sup>25</sup>; faltam dados sobre os efeitos dos inibidores do SRAA na expressão pulmonar da ECA2.

Esses dados aparentemente conflitantes indicam a complexidade subjacente às respostas do SRAA aos moduladores de vias e reforçam o conceito de que os resultados de modelos pré-clínicos podem não ser prontamente traduzidos para a fisiologia humana. Tais dados sugerem que os efeitos na ECA2 não devem ser considerados uniformes entre os inibidores da SRAA ou mesmo em resposta a terapias dentro de uma determinada classe de medicamentos.<sup>41</sup> É importante observar que o nível de ECA2 no plasma pode não ser um indicador confiável da atividade da forma ligada à membrana, em parte porque o ECA2 é eliminado da membrana, um processo que parece ser regulado separadamente por um inibidor endógeno.<sup>42</sup> Além do grau de expressão, a relevância biológica da ECA2 pode variar de acordo com o tecido e o estado clínico. Infelizmente, faltam dados mostrando os efeitos de inibidores da ECA, BRAs e outros inibidores da SRAA na expressão específica da ECA2 nos pulmões em modelos experimentais animais e em humanos. Além disso, mesmo que os inibidores do SRAA modifiquem os níveis ou a atividade de ECA2 (ou ambos) nos tecidos alvo, faltam dados clínicos para indicar se isso facilitaria um maior envolvimento e entrada da proteína de superfície do SARS-CoV-2. Mais estudos mecanísticos em humanos são necessários para definir melhor a interação única entre o SARS-CoV-2 e a rede SRAA.



**Figura 1. Interação entre o SARS-CoV-2 e o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.**

**ADAPTADA de VADUGANATHAN; VARDENY; MICHEL; *et al.* (2020)**

É mostrada a entrada inicial do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) nas células, principalmente em pneumócitos do tipo II, após a ligação ao seu receptor funcional, a enzima 2 de conversão da angiotensina (ECA2). Após a endocitose do complexo viral, a ECA2 de superfície sofre down-regulation, resultando no acúmulo sem oposição de angiotensina II. A ativação local do sistema renina-angiotensina-aldosterona pode mediar as respostas de lesões pulmonares a insultos virais. ECA indica enzima conversora de angiotensina e BRA bloqueador do receptor da angiotensina.

### **Potencial de benefícios ao invés de danos pelos bloqueadores do SRAA no Covid-19**

SARS-CoV-2 aparenta não apenas obter entrada através da ECA2, mas também causar uma redução na expressão da ECA2 de forma que a enzima se torne incapaz de exercer efeitos protetores nos órgãos. Foi postulado, mas não comprovado, que a atividade ininterrupta da angiotensina II pode ser, em partes, responsável pela lesão de órgãos no Covid-19.<sup>43,44</sup>

Depois do envolvimento inicial da proteína de superfície do SARS-CoV-2, há redução de ECA2 nas superfícies celulares.<sup>45</sup> Infecção e replicação viral continuada contribuem para reduzir a expressão de ECA2 na membrana, pelo menos em células de cultura in vitro.<sup>46</sup> A regulação negativa da atividade da ECA2 nos pulmões facilita a infiltração inicial de neutrófilos em resposta à endotoxina bacteriana<sup>47</sup> e pode resultar em acúmulo sem oposição de angiotensina II e ativação local do SRAA. De fato, em modelos experimentais de

camundongos, a exposição à proteína de superfície do SARS-CoV-2 induziu lesão pulmonar aguda, que é limitada por bloqueio do SRAA.<sup>45</sup> Outros modelos de camundongos sugeriram que a desregulação da ECA2 pode mediar lesão pulmonar aguda secundárias a cepas virulentas de influenza<sup>48,49</sup> e vírus sincicial respiratório.<sup>50</sup> Em um pequeno estudo, pacientes com Covid-19 aparentaram ter níveis elevados de angiotensina II no plasma, o que foi relacionado com a carga viral total e o grau de lesão pulmonar.<sup>44</sup> A restauração de ECA2 pela administração de ECA2 recombinante pareceu reverter esse processo devastador de lesão pulmonar em modelos pré-clínicos de outras infecções virais<sup>49,50</sup> e reduzir, de modo seguro, os níveis de angiotensina II em um estudo de fase 2 que avalia síndrome do desconforto respiratório agudo em humanos.<sup>51</sup>

ECA2 desregulada pode, teoricamente, também atenuar a cardioproteção no contexto de comprometimento do miocárdio e hemodinâmica pulmonar anormal<sup>52,53</sup> no Covid-19. Marcadores de lesão do miocárdio se mostraram elevados durante o curso da doença Covid-19 e aumentaram rapidamente com deterioração clínica e secundariamente morte.<sup>14</sup> Muitos vírus são cardiotrópicos, e miocardite viral subclínica é comumente vista na viremia associada a uma ampla gama de agentes infecciosos. ECA2 tem um papel bem reconhecido na recuperação do miocárdio e na resposta a lesões; em um estudo, o nocaute do ECA2 em modelos animais contribuiu para a remodelação adversa do ventrículo esquerdo em resposta a lesão aguda causada pela angiotensina II.<sup>55</sup> Em autópsia de pacientes que morreram pelo SARS, 35% das amostras cardíacas mostraram a presença de RNA viral, o que foi associado à expressão reduzida da proteína ECA2.<sup>56</sup> Administração de ECA2 recombinante normaliza os níveis de angiotensina II em corações humanos explantados com cardiomiopatia dilatada.<sup>57</sup> Essas hipóteses levaram os ensaios a testar se o fornecimento de proteína ECA2 recombinante pode ser benéfico em restaurar o equilíbrio da rede SRAA e, potencialmente, em prevenir lesões nos órgãos (ClinicalTrials.gov número, NCT04287686). Além disso, estudos emparelhados sobre a losartana como um tratamento para o Covid-19 estão sendo conduzidos entre pacientes

que não receberam previamente tratamento com inibidor do SRAA e estão hospitalizados (NCT04312009) ou não hospitalizados (NCT04311177).

### **Manutenção de inibidores do SRAA em casos confirmados ou suspeitos de Covid-19**

Apesar das incertezas teóricas sobre se a regulação farmacológica da ECA2 pode ter influência na infectividade do SARS-CoV-2, há um claro potencial de dano relacionado à retirada dos inibidores de SRAA em pacientes em condição estável. Covid-19 é particularmente severo em pacientes com doenças cardiovasculares subjacentes,<sup>9</sup> e, em muitos desses pacientes, lesão do miocárdio ativa,<sup>14,54,58-60</sup> estresses miocárdico,<sup>59</sup> e cardiomiopatia<sup>59</sup> se desenvolveram durante o curso da doença. Inibidores do SRAA estabeleceram benefícios em proteger o rim e o miocárdio, e sua retirada pode levar à descompensação clínica em pacientes de alto risco.

Embora as taxas de insuficiência cardíaca tenham sido pouco reportadas em relatórios epidemiológicos da China até o momento, a prevalência de insuficiência cardíaca entre pacientes críticos com Covid-19 nos Estados Unidos parece ser alta (>40%).<sup>59</sup> No Quinapril Heart Failure Trial, entre pacientes com insuficiência cardíaca sintomática crônica, a retirada do quinapril resultou em um progressivo declínio do estado clínico.<sup>61</sup> No estudo TRED-HF, entre pacientes assintomáticos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo recuperada, a retirada em fases da medicações (incluindo os inibidores do SRAA) resultou em rápida recidiva da cardiomiopatia dilatada.<sup>62</sup> Além disso, inibidores do SRAA são uma pedra angular da terapia após infarto do miocárdio: a manutenção da terapia nos dias a semanas após o evento mostrou reduzir a mortalidade precoce.<sup>63</sup> Entre pacientes com estado clínico instável, lesão do miocárdio associada ao Covid-19 pode representar riscos iniciais ainda maiores depois da retirada dos inibidores do SRAA.

A retirada dos inibidores de SRAA que estão sendo administrados para o manejo de hipertensão pode ser menos arriscada que a retirada de inibidores

de SRAA que estão sendo administrados para condições nas quais são considerados terapia de escolha por diretrizes mas podem estar associados com outros desafios. Trocar de um inibidor do SRAA para outra terapia anti-hipertensiva em um paciente estável pode exigir acompanhamento cuidadoso, para evitar rebotes da hipertensão arterial. Além disso, a seleção de terapias anti-hipertensivas dose equivalentes pode ser um desafio na prática e pode depender do paciente. Mesmo períodos pequenos e de curta duração de instabilidade da pressão arterial depois de uma mudança terapêutica foram associados a aumento de risco cardiovascular.<sup>64-66</sup> Isso pode ser uma consideração especialmente importante em pacientes com Covid-19, o qual aparenta resultar em um estado de ativação do SRAA,<sup>44</sup> e em ambientes (ex. China) onde o controle da pressão arterial de base é raramente alcançado no nível da população.<sup>11,12</sup>

Os efeitos da retirada ou troca dos inibidores do SRAA são incertas entre pacientes com doença renal crônica. Embora taxas relatadas de doença renal crônica pareçam ser baixas entre pacientes hospitalizados com Covid-19 na China (1 a 3%) (Tabela S1), a prevalência pode ser mais alta entre pacientes que estão gravemente doentes e entre aqueles em outras regiões geográficas.<sup>59</sup> Muitos pacientes têm graus variados de lesão renal aguda durante a doença.<sup>14,67,68</sup> Para esses pacientes de alto risco, decisões de tratamento individualizadas em relação à manutenção de inibidores do SRAA que são guiadas pelo estado hemodinâmico, função renal e estabilidade clínica são recomendadas.

Com base nas evidências avaliadas, nós acreditamos que, apesar das preocupações teóricas e incerteza acerca do efeito dos inibidores do SRAA sobre a ECA2 e o modo como essas drogas podem afetar a propensão a contrair ou a severidade da doença Covid-19, inibidores do SRAA deveriam ser continuados em pacientes com outras condições estáveis que estão em risco de, estão sendo avaliados ou têm Covid-19 (ver caixa de texto – Pontos-chave relacionados à interação entre o Covid-19 e o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona), uma posição agora apoiada por várias sociedades de especialidades (Tabela S2). Apesar de

dados adicionais poderem informar melhor a respeito do tratamento de pacientes de alto risco com Covid-19, os médicos precisam estar conscientes das consequências não intencionais da descontinuidade precoce de terapias comprovadas em resposta a preocupações hipotéticas que podem se basear em evidências experimentais incompletas.<sup>69</sup>

### **Pontos-chave relacionados à interação entre o Covid-19 e o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

- ECA2, uma enzima que, fisiologicamente, contraria a ativação do SRAA, é o receptor funcional do SARS-CoV-2, o vírus responsável pela pandemia de Covid-19
- Estudos pré-clínicos selecionados sugeriram que os inibidores do SRAA podem aumentar a expressão da ECA2, aumentando preocupações quanto à sua segurança em pacientes com Covid-19
- Contamos com informações insuficientes para determinar se essas observações se traduzem prontamente em humanos e nenhum estudo avaliou os efeitos dos inibidores do SRAA no Covid-19
- Ensaio clínico estão em andamento para testar a segurança e a eficácia dos moduladores de SRAA, incluindo ECA2 recombinante humana e losartana em Covid-19
- Retirada abrupta de inibidores do SRAA em pacientes de alto risco, incluindo aqueles que têm insuficiência cardíaca ou tiveram infarto do miocárdio, pode resultar em instabilidade clínica e resultados adversos à saúde
- Até que mais dados estejam disponíveis, acreditamos que os inibidores do SRAA deveriam ser mantidos em pacientes com outras condições estáveis que são de risco para, estão sendo avaliados para ou estão com Covid-19.

Os formulários de divulgação fornecidos pelos autores estão disponíveis com o texto completo deste artigo em NEJM.org.

From the Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston (M.V., T.M., M.A.P., S.D.S.); the Center for Care Delivery and Outcomes Research, Minneapolis VA Health Care System, and University of Minnesota, Minneapolis (O.V.); and the British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom (J.J.V.M.). Address reprint requests to Dr. Solomon at the Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St., Boston, MA 02115, or at [ssolomon@bwh.harvard.edu](mailto:ssolomon@bwh.harvard.edu).

Este artigo foi publicado em 30 de março de 2020, no NEJM.org.

## Referências

1. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARSCoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 March 4 (Epub ahead of print).
3. Li W, Zhang C, Sui J, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J* 2005; 24:1634-43.
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3.
5. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
6. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ* 2020;368:m810 (<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>).
7. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
8. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med* 2020 March 18 (Epub ahead of print).
9. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Al-Baadani AM, Elzein FE, Alhemyadi SA, Khan OA, Albenmoussa AH, Idrees MM. Characteristics and outcome of viral pneumonia caused by influenza and Middle East respiratory syndrome-coronavirus infections: a 4-year experience from a tertiary care center. *Ann Thorac Med* 2019;14:179-85.
11. Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012-2015. *Circulation* 2018;137:2344-56.
12. Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). *Lancet* 2017;390:2549-58.
13. Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020 (<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>).
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
15. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020 March 12 (Epub ahead of print).

16. Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-43.
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
18. Serfozo P, Wysocki J, Gulua G, et al. Ang II (angiotensin II) conversion to angiotensin-(1-7) in the circulation is POP (prolyloligopeptidase)-dependent and ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)-independent. *Hypertension* 2020;75:173-82.
19. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45-51.
20. Hamming I, van Goor H, Turner AJ, et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp Physiol* 2008;93:631-8.
21. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
22. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006;48:572-8.
23. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:649-58.
24. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005; 26:369-75.
25. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids* 2015;47:693-705.
26. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Batlle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F398-F405.
27. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, et al. Olmesartan attenuates the development of heart failure after experimental autoimmune myocarditis in rats through the modulation of ANG 1-7 Mas receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:208-19.
28. Lakshmanan AP, Thandavarayan RA, Watanabe K, et al. Modulation of AT-1R/MAPK cascade by an olmesartan treatment attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic mice. *Mol Cell Endocrinol* 2012;348:104-11.
29. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Lakshmanan AP, et al. Olmesartan medoxomil treatment potently improves cardiac myosin-induced dilated cardiomyopathy via the modulation of ACE-2 and ANG 1-7 Mas receptor. *Free Radic Res* 2012;46:850-60.
30. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970-6.
31. Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, Geary RL, Ferrario CM. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H1013-H1019.



32. Zhong J-C, Ye J-Y, Jin H-Y, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Pept* 2011;166:90-7.
33. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, et al. Cardioprotective effects of telmisartan against heart failure in rats induced by experimental autoimmune myocarditis through the modulation of angiotensin-converting enzyme-2/angiotensin 1-7/mas receptor axis. *Int J Biol Sci* 2011;7:1077-92.
34. Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, Shirai M, Pearson JT. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/ db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol* 2017;144:90-9.
35. Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *J Hypertens* 2004;22:1971-6.
36. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:799-805.
37. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15:565-71.
38. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace* 2017;19: 1280-7.
39. Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, et al. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:655-64.
40. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One* 2018; 13(6):e0198144.
41. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28:15-21.
42. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005;280:30113-9.
43. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020 March 4 (Epub ahead of print).
44. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-74.
45. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-9.
46. Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol* 2012;93:1924-9.
47. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and

facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L17-L31.

48. Yang P, Gu H, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep* 2014;4:7027.

49. Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun* 2014;5:3594.

50. Gu H, Xie Z, Li T, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep* 2016;6:19840.

51. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017;21:234.

52. Hemnes AR, Rathinasabapathy A, Austin EA, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;51(6).

53. Tan WSD, Liao W, Zhou S, Mei D, Wong W-SF. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2018;40:9-17.

54. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 March 25 (Epub ahead of print).

55. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2009;2: 446-55.

56. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618-25.

57. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY. Roles of angiotensin peptides and recombinant human ACE2 in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:805-19.

58. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020 March 3 (Epub ahead of print).

59. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 March 19 (Epub ahead of print).

60. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 February 7 (Epub ahead of print).

61. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebocontrolled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1557- 63.

62. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61-73.

63. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998; 97:2202-12.

64. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

65. Sever P. The VALUE trial: a commentary. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2004;5:99-101.

66. Di Somma S. Importance of rapid and effective reduction of blood pressure in treating hypertension for the prevention of cardiovascular diseases: a lesson from the VALUE study. High Blood Press Cardiovasc Prev 2005;12:135-40.

67. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-13.

68. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020 March 13 (Epub ahead of print).

69. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J 2016;37:908-16.

---

**Traduzido por**<sup>1</sup>: Flávia Renata Ropelatto Pires e Sofia Mitsue Ishie

**Revisado por**<sup>1</sup>: Lucas Augusto Marcon e Rachel Yukie Toyama

**Supervisão**<sup>2</sup>: Dr. Eduardo Gomes

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.

2. Médico urologista e professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo

---