



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
MEDICINA

RENATA RAIOL SANTOS

**IMPACTO DO USO DE BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA POR PACIENTES CARDIOPATAS
NA EVOLUÇÃO DA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador- BA

2020

RENATA RAIOL SANTOS

**IMPACTO DO USO DE BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSIVA-ALDOSTERONA POR PACIENTES CARDIOPATAS
NA EVOLUÇÃO DA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho apresentado ao Colegiado do curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 8º semestre do curso.

Orientadora:

Profa. Hermila Tavares Vilar Guedes

Salvador- BA

2020

Dedico esse trabalho aos meus pais, irmão, familiares, amigos e professores que estiveram ao meu lado durante todo o processo de construção do mesmo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e a Nossa Senhora de Nazaré por sempre me proporcionarem momentos especiais, de crescimento e aprendizados; por me guiarem e me abençoarem em cada fase da minha vida.

Aos meus pais por todo amor, apoio, confiança, dedicação e luta incansável para realizarem, juntos comigo, todos os meus sonhos.

Ao meu irmão que sempre me ensinou a ser determinada, resiliente; sempre me apoiou e, diariamente, me inspira a ser uma excelente profissional. Além dele, agradeço a minha cunhada e sobrinho por fazerem parte da nossa família, me incentivarem e trazerem mais alegria às nossas vidas.

Agradeço aos meus amigos e meu namorado por me incentivarem, torcerem por mim e levarem luz aos meus dias.

Agradeço a minha professora/orientadora, Hermila, por estar sempre disposta a ajudar, por me tranquilizar e acreditar no meu potencial.

Por fim, agradeço a todos que estão ao meu lado contribuindo, direta ou indiretamente, para conclusão deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 representa, atualmente, um grande problema de saúde de abrangência mundial. O vírus SARS-CoV2, para adentrar no trato respiratório, liga-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2, cuja ação é importante para o adequado funcionamento cardiovascular. Sabe-se que os pacientes com comorbidades cardiovasculares integram os principais grupos de risco para a gravidade da COVID-19; e os principais medicamentos utilizados por esses indivíduos cardiopatas interferem diretamente na dinâmica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). **Objetivos:** Estudar as evidências existentes na literatura acerca da relação entre o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona por pacientes cardiopatas e o prognóstico da doença COVID-19; e verificar de que modo os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem interferir nos níveis da enzima conversora de angiotensina 2. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática, identificando artigos nas bases PubMed/Medline e SciELO, utilizando os descritores “COVID-19”; “Heart Diseases”; “Angiotensin-converting enzyme inhibitors” e “risks”. Foram incluídos estudos observacionais; publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas Inglês, Português ou Espanhol; que abordam o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e o papel dos inibidores do sistema renina-angiotensina, correlacionando com doenças cardiovasculares e com a COVID-19. Foram excluídos os estudos que não disponibilizaram resumo/abstract. **Resultados:** Dos 99 artigos identificados, 4 foram selecionados para o presente estudo. O somatório das amostras dos estudos em foco foi de 7.535 pacientes internados com COVID-19; sendo a maioria do sexo masculino; e 3.445 utilizavam bloqueadores do SRAA. Embora tenha sido observado aumento do risco de necessitar de ventilação mecânica invasiva durante a internação e, também, o risco de morte em pacientes cujo uso de iSRAA foi suspenso, não é estabelecido qual o mecanismo responsável pelo risco de evolução desfavorável (pior prognóstico) atribuído a essa suspensão. **Conclusão:** O presente estudo demonstra que as evidências existentes na literatura corroboram com a manutenção do uso dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelos pacientes cardiopatas com COVID-19. Além disso, na presente revisão sistemática, observa-se um aumento no risco de pior prognóstico nos pacientes nos quais o uso dos medicamentos foi suspenso. Os estudos selecionados evidenciam que a utilização dos medicamentos em foco não aumenta o risco de ventilação mecânica invasiva, durante a internação, nem o risco de morte em pacientes com COVID-19.

UNITERMOS: COVID-19. Cardiopatas. Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Prognóstico.

ABSTRACTS

Introduction: The COVID-19 pandemic currently represents a major global health problem. In order to enter the respiratory tract, the SARS-CoV2 virus binds to the angiotensin-converting enzyme receptor 2, whose action is important for proper cardiovascular function. It is known that patients with cardiovascular comorbidities are part of the main risk groups for COVID-19 severity; and the main drugs used by these individuals with heart disease directly interfere with the dynamics of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). **Objectives:** To study the existing evidence in literature about relationship between the use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers by cardiac patients and the prognosis of COVID-19 disease; and verify how the renin-angiotensin-aldosterone system blockers can interfere with the levels of the angiotensin-converting enzyme 2. **Methods:** A systematic review was carried out, identifying articles in PubMed / Medline and SciELO databases, using as descriptors “COVID-19”; "Heart Diseases"; “Angiotensin-converting enzyme inhibitors” and “risks”. Observational studies were included; published in last 5 years, in English, Portuguese or Spanish; that address the role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the role of inhibitors of the renin-angiotensin system, correlating with cardiovascular diseases and with COVID-19. Studies that did not provide an abstract were excluded. **Results:** Among the 99 articles identified, 4 were selected for the present study. The sum of the studies samples showed 7,535 patients hospitalized with COVID-19; most male; and 3,445 used SRAA blockers. Although there has been an increased risk para requiring invasive mechanical ventilation during hospitalization; and also the risk of death in patients whose use of iSRAA was suspended, it is not established which mechanism is responsible for the risk of unfavorable evolution (worst prognosis) attributed to that suspension. **Conclusion:** This study demonstrates that the existing evidence in literature corroborates the maintenance of the use of the renin-angiotensin-aldosterone system blockers by cardiac patients with COVID-19. In addition, in the present systematic review, there is an increase on risk of a worse prognosis in patients in whom the use of medications has been discontinued. The selected studies show that the use of the drugs in focus does not increase the risk of invasive mechanical ventilation during hospitalization, nor the risk of death in patients with COVID-19.

Key Words: COVID-19. Cardiac Patients. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers. Prognosis.

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	9
4 MÉTODOS	12
4.1 Desenho de estudo	12
4.2 Pergunta de investigação	12
4.3 Estratégias de busca	12
 Critérios de inclusão e exclusão	12
4.4 Variáveis de estudo	12
4.5 Identificação e seleção dos estudos	13
4.6. Atribuição do Escore de Qualidade	14
5 RESULTADOS	15
6 DISCUSSÃO	20
7 CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi descoberto na China um novo coronavírus (SARS-CoV-2) que levou a disseminação da doença de coronavírus-2019 (COVID-19) por todo o mundo. A pandemia em questão, já afetou 162.177.376 e matou 3.364.178 pessoas até o dia 16 de maio de 2021, segundo a Organização Mundial da Saúde. Sendo, portanto, um grande obstáculo para os sistemas de saúde, mas também grande estranguladora da economia global.(1,2)

O vírus SARS-CoV-2 pertence à família *Coronaviridae*, apresentando RNA envelopado, de fita simples e sentido positivo. É do gênero beta, beta-Covs, responsável por causar doenças humanas, como as infecções respiratórias. Além disso, assim como o SARS-CoV, o mais novo coronavírus adentra o trato respiratório por endocitose, através da ligação com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) localizados nas membranas das células hospedeiras.(1)

Assim, é importante ressaltar que, devido ao sítio de ligação do SARS-CoV-2 ser o receptor de ECA2, enzima que apresenta funções no sistema cardiovascular, se faz necessário compreender o acometimento cardiológico em pacientes com covid-19 e, principalmente, no que se refere ao maior risco de gravidade do quadro de covid-19 em pacientes que apresentam comorbidades cardiovasculares.

Atualmente, grande parte dos pacientes com comorbidades cardiovasculares utilizam como tratamento os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, esses pacientes são grupos de risco para a covid-19 e as complicações cardiovasculares são uma das mais letais para os pacientes acometidos pelo SARS-CoV 2(3). Portanto, é necessário entender a correlação entre os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o prognóstico da infecção por corona vírus.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Estudar as evidências existentes na literatura acerca da relação entre o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona por pacientes cardiopatas e o prognóstico da doença COVID-19.

Objetivos específicos:

Verificar de que modo os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem interferir nos níveis da enzima conversora de angiotensina 2.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Na atualidade, o novo vírus da síndrome respiratória aguda grave, coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é o foco global. Em março de 2020, a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) foi considerada como pandemia pela Organização Mundial da saúde, afetando mais de 167 países(4). Essa enfermidade, apesar de ser causada por um vírus da mesma família do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) – infecções relatadas na China e no Oriente Médio, respectivamente – apresenta um poder de disseminação muito maior, sendo que um indivíduo infectado pode transmitir para outros três indivíduos, mesmo estando assintomático.(5)

A doença COVID-19 é predominantemente transmitida por gotículas respiratórias e apresenta um intervalo de incubação de 14 dias, aproximadamente. O quadro clínico manifesta-se, principalmente, com febre, tosse, fadiga e falta de ar. Alguns pacientes podem apresentar odinofagia, anosmia, ageusia, cefaleia, mialgias, vômitos e diarreia. Com a progressão da doença, após 8-14 dias dos sintomas, as formas mais graves podem ocorrer, sendo a síndrome da insuficiência respiratória aguda a mais comum, mas também podendo ocorrer lesão renal aguda e lesão do miocárdio. O tempo médio até a alta, para os pacientes que evoluem para a cura é de 3 semanas.(1)

Quanto ao vírus, o SARS-CoV-2 é da família *coronaviridae* e do gênero beta-CoV, sendo responsável por causar infecção humanas, como as respiratórias comuns. Para ser classificado dessa forma, apresenta como característica principal a presença de RNA envelopado, de fita simples e sentido positivo. Ademais, destaca-se a divisão do seu genoma em 2 partes essenciais para a sua replicação – uma extremidade que codifica as replicases e a outra que codifica proteínas estruturais e proteínas acessórias. (1)

Dentro das proteínas estruturais, é de suma importância ressaltar a proteína spike (S). Tal proteína compõe o envelope viral, de forma transmembranar; apresenta 1.273 aminoácidos de comprimento e possui o papel de mediar a entrada do vírus na célula, através da sua ligação com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).(1,6)

A ACE2 tem como principal função a conversão da angiotensina 2, um octapeptídeo, na angiotensina 1-7, um heptapeptídeo (3). A enzima em questão é expressa principalmente nas células alveolares do tipo II, nos pulmões, mas também bastante relacionada ao sistema

cardiovascular, rins e endotélio vascular – motivo pelo qual alguns pacientes apresentam falência de múltiplos órgãos após infecção do SARS-CoV- (4). Ela exerce um papel fundamental na regulação da tensão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)(7). Assim, tem-se a apresentação de dois eixos desse sistema: convencional e não convencional, um sendo oposto do outro, onde a ACE2 participa do eixo não convencional, no qual é responsável pela vasodilatação, pelo efeito anti-inflamatório e anti-fibrótico causado pela angiotensina 1 (7,4).

É essencial salientar que a angiotensina 2 não serve apenas como vasoconstritor e estimulante da liberação da aldosterona, mas também age produzindo hipertrofia miocárdica, grande inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e aumento da coagulação (6). Dessa forma, pacientes com COVID-19, por apresentar diminuição da disponibilidade dos receptores da ACE2, terão aumento da angiotensina 2, um desequilíbrio sistêmico do RAAS e um consequente comprometimento da função cardíaca (7,8).

Pacientes com doenças prévias, como hipertensão e insuficiência cardíaca, que já possuem uma diminuição da ação da ACE2, apresentarão pior prognóstico com a regulação negativa de ACE2, imposta pela infecção viral (6). Afinal, além da tempestade de citocinas pró-inflamatórias que acometem os pacientes com COVID-19, o desequilíbrio no sistema RAAS e a diminuição de ACE2 também contribuem para uma maior inflamação tecidual e sistêmica (8).

Tratando-se dos pacientes cardiopatas, portanto, como os que apresentam hipertensão, insuficiência cardíaca e aterosclerose, irão apresentar uma excessiva ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Por isso, muitos utilizam os inibidores do sistema RAAS para tratamento farmacológico, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina tipo 1 (BRA) e antagonistas dos receptores de mineralocorticóides. Tais fármacos têm a função de regular o desequilíbrio desse sistema a partir da regulação positiva da expressão dos receptores da ACE2 no coração, rins e endotélio vascular (10). Desse modo, podem ter uma função de incorporar carga viral em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, já que irão aumentar o local de entrada do vírus nos pacientes em questão (6).

Em contrapartida, a ACE2 possui um papel importante nos pulmões, onde exerce ação protetora contra lesão aguda. Desse modo, a retirada dos fármacos utilizados cronicamente por cardiopatas pode acabar agravando o quadro de instabilidade sistêmica

apresentada pelos pacientes com COVID-19 que dependem desses medicamentos e, ainda, gerar uma repercussão maior de lesão pulmonar, já que irão também diminuir ainda mais o encaixe da enzima com o receptor. Assim, a única certeza, comprovada cientificamente, para esse tema é um alto poder de risco para pacientes com concomitância de doenças cardiovasculares (DCV) e a COVID-19.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática da literatura.

4.2 Pergunta de investigação

Qual o impacto do uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona por pacientes cardiopatas, na evolução e prognóstico da covid-19?

4.3 Estratégias de busca

Foi realizada pesquisa nas bases de busca PubMed/Medline e Scielo, através da utilização de combinação e contração dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “COVID-19”; “Heart Diseases”; “Angiotensin-converting enzyme inhibitors” e “risks”. Como detalhamento de busca, tem-se: (“COVID-19” AND “Heart Diseases” AND “Angiotensin-converting enzyme inhibitors” AND “risks”) e (“COVID-19” AND “Angiotensin-converting enzyme inhibitors” AND “risks”). Além disso, de forma manual, foram somados ao trabalho e a revisão de literatura, as referências citadas nos trabalhos encontrados através da estratégia de busca.

4.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: estudos observacionais; publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas Inglês, Português ou Espanhol; que abordam o papel da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e o papel dos inibidores do sistema renina-angiotensina, correlacionando com doenças cardiovasculares e com a COVID-19.

O critério de exclusão foi não disponibilização de resumo/abstract.

4.4 Variáveis de Estudo

Foram coletados os seguintes dados dos artigos selecionados: título; autor(es); ano de publicação; desenho metodológico; objetivo(s); tamanho da amostra e desfecho.

4.5 Identificação e seleção dos estudos

Vide fluxograma de seleção dos artigos, abaixo.

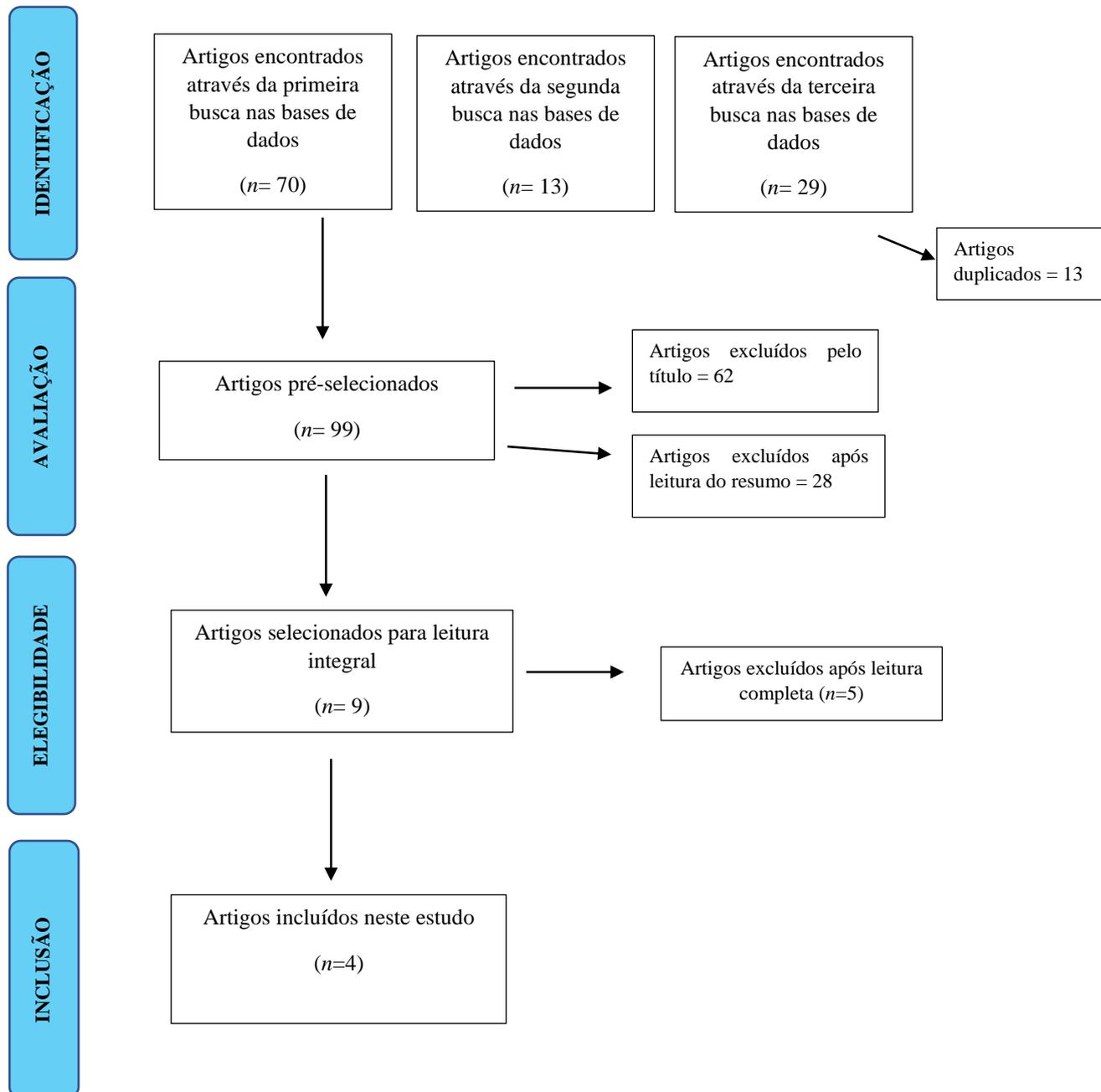


Fig.1. Fluxograma de seleção dos artigos

4.6. Atribuição do Escore de Qualidade

Para a análise de qualidade dos artigos, foi utilizado o Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), uma vez que todos são estudos observacionais (estudos de coorte, caso-controle e estudos transversais). O STROBE é composto por vinte e dois itens; sendo dezoito deles comuns aos três tipos de estudos incluídos neste trabalho; e quatro itens têm avaliação específica para cada tipo de desenho de estudo. Os artigos foram analisados por dois avaliadores, separadamente, a fim de atribuir o escore de qualidade. Os casos de divergência foram discutidos até o consenso.

Os artigos escolhidos para a presente revisão atenderam totalmente, ao menos 12 itens.

Quadro 1. Escore de qualidade dos artigos estudados

TÍTULO	ESCORE DE QUALIDADE (STROBE)
“Angiotensin converting enzyme inhibitors do not increase the risk of poor outcomes in COVID-19 disease.” (9)	15 pontos
“Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19.” (10)	16 pontos
“Effects of Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) on In-Hospital Outcomes of Patients with Hypertension and Confirmed or Clinically Suspected COVID-19.” (11)	14 pontos
“Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19.” (12)	12 pontos

5. RESULTADOS

Na presente revisão sistemática, os artigos selecionados apresentam diferentes desenhos: 2 estudos de coorte prospectivo, 1 caso-controle e 1 estudo observacional retrospectivo. As características gerais estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	DESENHO METODOLÓGICO	OBJETIVO	TAMANHO DA AMOSTRA	DESFECHO
Khan, Khurram Shahzad et al. (9)	2020	Estudo de coorte prospectivo	Explorar as possíveis influências dos inibidores da ECA em uma população de pacientes hospitalizados com hipertensão e doença COVID-19.	88 pacientes	Pacientes que usam iECA não tiveram piores prognósticos da COVID-19 em comparação aqueles que não usam
Martínez-Del Río, Jorge et al. (10)	2020	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar a influência dos fármacos iECA e ARA2 (prescritos antes da admissão e /ou administrados durante a internação) no prognóstico de pacientes internados por COVID-19 com comprometimento respiratório no Hospital Geral Universitario de Ciudad Real (HGUCR)	921 pacientes	Pacientes com infecção respiratória por SARS-CoV-2 internados no HGUCR e com prescrição prévia de iECA ou BRA apresentaram menor risco de desenvolver o evento primário combinado. Da mesma forma, o uso desses medicamentos antes ou durante a internação apresentou efeito neutro sobre a mortalidade total e sobre a necessidade de ventilação mecânica invasiva.
Soleimani, Abbas et al. (11)	2020	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar a associação de BRAs com desfechos hospitalares de pacientes com COVID-19 confirmado ou clinicamente suspeito de um centro de referência terciário em Teerã, Irã.	254 pacientes	Descobrimos que tomar ARA em pacientes hipertensos com COVID-19 confirmado ou clinicamente suspeito não foi associado com mortalidade, gravidade ou qualquer outra complicação hospitalar, exceto para IRA.
Mancia, Giuseppe et al. (12)	2020	Caso-controle	Avaliar a associação entre o uso de bloqueadores RAAS e o risco de Covid-19.	6.272 pacientes	Não houve evidências de que o uso de iECA ou BRA esteja independentemente associado ao risco de Covid-19

Khan et al. realizaram um estudo de coorte prospectiva com o objetivo de explorar as possíveis influências dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina em pacientes hospitalizados com hipertensão e doença COVID-19. Além disso, o estudo buscou determinar se o uso contínuo desses fármacos pode impactar negativamente o prognóstico dos pacientes. O estudo foi realizado com pacientes do National Health Service Trust (NHS) na Escócia e utilizou uma amostra de 88 pacientes que apresentaram reação em cadeia da polimerase da transcriptase em tempo real (RT-PCR), confirmada para COVID-19; e apresentavam história de hipertensão arterial sistêmica. Os swabs de RT-PCR foram realizados em pacientes sintomáticos ou com suspeita de COVID-19; e a identificação foi realizada pelo “TrakCare Eletronic Medical Record System”. (9)

No estudo em questão, os autores realizaram análises multivariadas para buscar possíveis diferenças no prognóstico de pacientes hipertensos, com e sem tratamento com iECA. Somando-se a isso, foi realizada regressão logística para avaliar, especificamente, o risco de intubação e ventilação em pacientes em uso de iECA. Assim, procederam a uma regressão linear multivariada, para os efeitos no tempo de internação e um modelo multivariado de riscos proporcionais de COX para avaliar os efeitos do inibidor de ECA no prognóstico / sobrevivência do paciente. (9)

Nesse estudo, 18% dos pacientes foram admitidos em Unidade de cuidados intensivos; sendo que 9% deles estavam em uso de inibidores da ECA e 9% não usavam esse tipo de fármacos; 12% dos pacientes foram intubados e ventilados; sendo que 5% destes estavam em uso do fármaco. Dentre o total de pacientes, 19% apresentaram morte durante a internação hospitalar; sendo que apenas 5% estavam em uso do iECA. Quanto ao tempo médio de permanência hospitalar, o intervalo interquartil (IQR) foi de 17, sendo 14 para os pacientes em uso do fármaco. (9)

Martínez-Del Río et al.(10) realizaram um estudo de coorte prospectiva, com pacientes internados com COVID-19 em um hospital da Espanha. O objetivo foi avaliar a influência dos fármacos iECA e antagonistas do receptor da angiotensina 2 (ARA2) no prognóstico de pacientes internados com COVID-19, que apresentavam comprometimento respiratório. Para isso, a amostra contou com 921 pacientes; sendo que 400 destes apresentavam prescrição dos fármacos em foco. Os pacientes precisavam ser maiores de 18 anos de idade e apresentar teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) positivo. A variável de desfecho foi a mortalidade e/ou a necessidade de ventilação mecânica invasiva

(VMI). Nesse trabalho, dos 400 pacientes que usavam os fármacos citados, 121(30,3%) foram a óbito. (10)

Soleimani, et al. (11) desenvolveram um estudo observacional retrospectivo, com o objetivo de determinar a possibilidade de associação entre o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) e evolução hospitalar de pacientes confirmados ou clinicamente suspeitos de apresentarem COVID-19. O trabalho foi realizado no Irã, com pacientes encaminhados para o hospital específico para tratamento de COVID – entre 20 de fevereiro a 29 de maio de 2020. Foi estudada uma amostra de 636 pacientes, dos quais 254 eram hipertensos, sendo 122 usuários de BRA e 132 usuários de iSRAA. Os resultados da evolução hospitalar foram comparados entre 4 grupos de pacientes hipertensos: grupo “contínuo”, composto por pacientes que continuaram utilizando o seu BRA por mais de 7 dias após a admissão; grupo “descontinuado”, que envolvia aqueles que deixaram de fazer o uso da medicação no período de 7 dias após a admissão; grupo “recém-iniciado”, formado por pacientes que começaram a utilizar o BRA após a internação e grupo “nunca usado”, composto por pacientes que nunca usaram qualquer medicamento dessa classe.(11)

Esse estudo constatou que os pacientes que descontinuaram a medicação tiveram maior probabilidade de usar ventilação invasiva; de apresentar infecção renal aguda, além do risco de morte, sendo que todas essas associações mostraram-se estatisticamente significantes. (11)

Os autores utilizaram modelos de regressão logística multivariada ajustada para analisar o desfecho (evolução hospitalar) nos pacientes de toda a coorte e especificamente nos pacientes hipertensos que utilizavam BRA. Constataram uma elevada frequência de lesão renal aguda (LRA) nos pacientes com COVID-19, com associação estatisticamente significativa. (11)

O artigo de Mancia et al. relata um estudo caso-controle de base populacional, com o objetivo de avaliar a associação entre o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e o risco de COVID-19. A amostra foi de pacientes residentes na Itália, com idades a partir de 40 anos, beneficiários no Serviço Regional de Saúde e com teste RT-PCR positivo para COVID-19. Os dados foram coletados entre 21 de fevereiro a 11 de março de 2020, perfazendo um total de 6.272 pacientes. (12)

O estudo considerou quem possuía ao menos três prescrições consecutivas de iECA durante 2019 e uma prescrição no último trimestre de 2019. Quanto ao diagnóstico de

COVID-19, é importante que a testagem variou, pois durante a coleta de dados ocorreu alteração na estratégia de testagem dos pacientes, por mudança de protocolos oficiais. Por fim, a possibilidade de pior prognóstico da COVID-19 associado ao uso dos medicamentos foi avaliada apenas nos pacientes que apresentaram infecção grave ou fatal. Sendo que a razão de probabilidade de pacientes em uso de iECA apresentarem manifestação clínica grave e de apresentarem manifestações leves a moderadas foi, respectivamente de 0,91 (0,69-1,21) e 0,97 (0,88- 1,07), sem significância estatística. (12)

De forma geral, as características demográficas dos pacientes, descritas nos estudos em foco nesse trabalho, resumiram-se a idade e sexo (Tabela 2). Todos os estudos envolveram participantes de ambos os sexos; sendo que da amostra total da presente revisão, 65,24% eram homens. A média de idade nos diferentes estudos variou de 57,2 anos (com variação de 45-69 anos) (11) a 75,9 (variação de 12) anos (10).

Quanto aos dados clínicos dos pacientes no momento da admissão, dois dos estudos escolhidos apontaram comorbidades, sendo as mais comuns: doenças cardiovasculares e diabetes (10,11).

Tabela 2. Características demográficas e comorbidades da amostra estudada

Autores	Amostra (n)	Idade Média (anos)	Sexo Masculino (%)	Comorbidades	
				DM	Doenças Cardiovasculares
Khan, Khurram Shahzad et al (2020) (9)	88	72,03 anos (13,51)	56,82	NI	NI
Martínez-Del Río, Jorge et al. (2020) (10)	921	75,9 anos (12,0)	54,28	190	545
Soleimani, Abbas et al. (2020) (11)	254	57,2 anos (45-69)	62,4	119	110
Mancia, Giuseppe et al. (2020)(12)	6272	68 anos (13,0)	63	NI	NI

NI: não foi informado.

Quanto às limitações, Khan et al (9) apresentaram um pequeno tamanho amostral, mesmo com dados coletados em três hospitais, levando a uma dificuldade em generalizar os dados.

As limitações apontadas no estudo de Martínez-Del Río et al. foram: o fato da análise dos resultados não considerar a dose dos medicamentos utilizados; um possível viés de seleção dos pacientes para utilização de suporte ventilatório invasivo e consequência na

incidência dos eventos analisados; já que pode ter ocorrido influência da lotação das unidades de terapia intensiva nessa seleção. Também, o curto intervalo de tempo de acompanhamento foi citado pelos autores como limitação do estudo, já que os dados correspondem apenas ao período de internação dos pacientes. (10)

O estudo de Soleimani et al. também requer cautela ao extrapolar os resultados. Foi realizado em um único centro. O ponto positivo foi a análise isolada dos efeitos dos BRA.(11)

O estudo de Mancia, Giuseppe et al. teve como principais limitações: a impossibilidade de certeza do uso dos medicamentos, uma vez que as informações se limitaram às prescrições, sem acompanhamento do uso efetivo do medicamento; a possibilidade de pacientes do grupo controle possuírem COVID-19, pois a população italiana não foi testada. Os autores também apontaram como limitação, a amostra ter sido predominantemente de etnia branca, requerendo ressalvas ao estender os resultados a outras etnias. (12)

6. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática apresentou uma amostra total de 7.535 pacientes e, após a análise dos resultados, é possível corroborar com outros estudos que mantêm a indicação da manutenção dos bloqueadores do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), para pacientes cardiopatas com a infecção por SARS-CoV2 (13,14). Em síntese, o presente estudo mostra que tanto os inibidores da enzima conversora de angiotensina quanto os bloqueadores dos receptores de angiotensina não apresentaram diferença na ocorrência de desfechos negativos (como necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo e intubação) ou na mortalidade, quando comparados com outros pacientes com COVID-19, mas que não estavam em uso dessas medicações (9–12).

Sanchis-Gomar et al. relatam que os inibidores do SRAA são medicamentos com papel peculiar, frente à infecção COVID-19, referindo que os iECA/BRA aumentam a expressão da ECA2 no coração, facilitando a entrada do vírus SARS-CoV2 nas células e que, em paralelo, essa ativação enzimática pode facilitar a melhora da lesão pulmonar aguda, pois aumenta a quantidade de angiotensina 1-7 que, por sua vez, tem efeitos antiproliferativo, antiapoptótico e vasodilatador leve. Assim, apesar de haver o efeito citado inicialmente, considerando que os pacientes dependem desses medicamentos para controle da hipertensão, que é uma doença crônica, os autores reforçam a importância da manutenção dos iECA/BRA, assim como os estudos que compõem a presente revisão sistemática. (15)

Soleimani et al. encontraram maior probabilidade de necessitar de ventilação invasiva, de apresentar insuficiência renal aguda e de óbito em pacientes que descontinuaram o uso de BRA durante a hospitalização (11). Portanto, reforça a conclusão de que tais medicamentos não devem ser retirados do esquema terapêutico dos pacientes cardiopatas, quando internados com COVID-19. Somando-se a esse resultado, J. McMurray et al. (16) descrevem uma provável descompensação clínica quando tais medicamentos são suspensos em pacientes que os utilizavam previamente; e apontam um efeito protetor dos mesmos, principalmente nos rins e no miocárdio, ressaltando o maior risco de lesão desses órgãos, associado à infecção pelo SARS-CoV2. (16)

Quanto à cardioproteção, J. McMurray et al. afirmam que esse efeito protetor pode diminuir devido à desregulação da enzima conversora de angiotensina 2 – que ocorre na infecção pelo SARS-CoV2, o qual, além de utilizar a enzima para entrar nas células, afeta a

atividade dessa enzima. Visto que a ECA2 possui um papel vaso/broncodilatador, antiinflamatório, antifibrótico e diminui a permeabilidade vascular, pacientes com COVID-19 estão mais susceptíveis, não devendo ser privados dos BRA. A retirada desses medicamentos em pacientes que utilizam medicamentos inibidores da ECA1 (enzima com ação oposta à da ECA2) promove aumento das quantidades da ECA1 podendo exacerbar as disfunções vaso/broncoconstrictoras e fibróticas. (16)

Rossi et al. também corrobora com a afirmação de que a descontinuidade dos medicamentos em foco pode levar a efeitos prejudiciais aos pacientes com COVID-19, considerando o papel das enzimas. Os autores explicam que tanto a ECA1 quanto a ECA2 apresentam a função de clivar a angiotensina I, porém através de mecanismos diferentes. A ECA1, ao clivar o dipeptídeo His-Leu da angiotensina I, transformando-a em angiotensina II, que atuará no desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório agudo (SDRA) e de insuficiência pulmonar. Esses autores destacam que, em experimentos com animais, foi comprovado que os medicamentos iECA e BRA bloqueiam o efeito a cascata da angiotensina II, sugerindo a possibilidade de que esses medicamentos sejam protetores; de modo que não é indicada a suspensão dos mesmos, o paciente seja prejudicado. Entretanto, o estudo não comprovou, estatisticamente, benefícios dos inibidores do SRAA aos pacientes com COVID-19. (17)

Zhang et al. realizaram um estudo multicêntrico, retrospectivo, com uma amostra de 11.128 pacientes hipertensos com COVID-19; sendo 188 usuários dos medicamentos iECA ou BRA. Os pacientes foram internados de 31 de dezembro de 2019 a 20 de fevereiro de 2020, em nove hospitais da China. Os autores demonstraram que o grupo que utilizava iECA/BRA apresentou menor risco de morte em comparação ao grupo que não utilizava tais fármacos; também reforçando o efeito protetor desses medicamentos. (18)

Um achado interessante do estudo de Mancina et al. foi a possível relação entre o esquema de uso da medicação e apresentar COVID-19. Os autores relatam que houve diferença, embora pequena, quando compararam o uso de monoterapia com terapia combinada, de modo que a utilização de mais de um fármaco inibidor do SRAA aumentaria o risco de apresentar doença. (12)

Na presente revisão sistemática, a compilação das amostras mostrou maioria masculina, sem resultados especificamente relacionados a um dos sexos. O sexo masculino predominou nos estudos de Khan et al., Martínez-Del Río et al. e Soleimani, et al.; sendo que o

somatório das amostras de todos os estudos considerados nesta revisão foi de 65,24% de pacientes do sexo masculino.

Diante da atualidade e da relevância dos estudos que abordam a COVID-19, ainda não houve tempo para que estudos mais robustos, com desenhos que possibilitem resultados e conclusões mais potentes. Assim, o presente trabalho contou apenas com estudos observacionais.

As amostras envolvidas nos estudos que compõem a presente revisão sistemática são basicamente compostas por idosos. A média de idades variou entre 57,2 (11) e 75,9 anos (10). Quanto à faixa etária, é importante lembrar o que ressaltam Martínez-Del Río et al. (10), afirmando que a elevada taxa de mortalidade entre os indivíduos em uso de inibidores do SRAA, comparados a outros estudos, deve-se justamente pela elevada média de idade dos indivíduos estudados (75,9 anos) e pelas comorbidades associadas, principalmente diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, cuja frequência aumenta com a idade (10). Se faz necessário, então, envolver pacientes mais jovens que, possivelmente, apresentem outras dinâmicas celulares fisiológicas.

Observa-se que nenhum dos estudos avaliados apresentou as doses utilizadas dos medicamentos envolvidos e tampouco o tempo de utilização deles. Possivelmente, a abordagem desses aspectos traria informações que contribuiriam para qualificar a discussão sobre o uso de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona por pacientes cardiopatas apresentando COVID-19.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática conclui que as evidências emitentes da literatura respaldam a manutenção dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona por pacientes cardiopatas que são diagnosticados com COVID-19.

Foi observado o aumento do risco de desfechos negativos nos pacientes cujo uso desses medicamentos foi suspenso. Entretanto, não foi determinado se o mecanismo responsável pelo risco de evolução desfavorável (pior prognóstico), atribuído a essa suspensão, ocorre pelo incremento da ação da ECA 2 (efeito protetor dos iSRAA), ou se é consequente ao descontrole da hipertensão que, por sua vez, é – fator de risco conhecido relacionado à gravidade da COVID-19.

Os estudos selecionados evidenciam que a utilização dos medicamentos em foco não aumenta o risco de ventilação mecânica invasiva, durante a internação, nem o risco de morte em pacientes com COVID-19.

Estudos com amostras maiores e mais diversificadas estão em andamento e, certamente, trarão contribuições importantes, acerca dos efeitos dos medicamentos SRAA em pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V. COVID-19 for the Cardiologist. 2020;5(5).
2. No Title [Internet]. p. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_cont. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875. Acesso em: 16 de maio de 2021.
3. Zhu H, Rhee J, Cheng P, Waliany S, Chang A, Witteles RM, et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19 : Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. 2020;
4. Efeito O, Coronavírus D De. Artigo de Revisão Artigo de Revisão. 2020;817–22.
5. Bispo I, Costa S, Bittar CS, Rizk SI, Everaldo A, Filho DA, et al. Artigo de Revisão O Coração e a COVID-19 : O que o Cardiologista Precisa Saber Artigo de Revisão. 2020;805–16.
6. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
7. Devaux CA, Rolain J, Raoult D. ScienceDirect ACE2 receptor polymorphism : Susceptibility to SARS-CoV-2 , hypertension , multi-organ failure , and COVID-19 disease outcome. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2020;53(3):425–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
8. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. 2020;1457–75.
9. Khan KS, Reed-Embleton H, Lewis J, Bain P, Mahmud S. Angiotensin converting enzyme inhibitors do not increase the risk of poor outcomes in COVID-19 disease. A multi-centre observational study. Scott Med J. 2020;65(4):149–53.
10. Martínez-del Río J, Piqueras-Flores J, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Negreira-Caamaño M, Águila-Gordo D, Mateo-Gómez C, et al. Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19. Med Clin (Barc). 2020;155(11):473–81.
11. Soleimani A, Kazemian S, Karbalai Saleh S, Aminorroaya A, Shajari Z, Hadadi A, et al. Effects of Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) on In-Hospital Outcomes of Patients with Hypertension and Confirmed or Clinically Suspected COVID-19. Am J Hypertens. 2020;33(12):1102–11.
12. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2431–40.
13. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020;116(10):1666–87.
14. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):757–60.

15. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2020;95(6):1222–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>
16. McMurray JJ V, Pfeffer MA, Ph D, Solomon SD. Specific Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. 2020;1653–9.
17. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ace-inhibitors and arbs in covid-19 patients. *Elife*. 2020;9:1–8.
18. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality among Patients with Hypertension Hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671–81.