

Conhecimento *fast track* e orientação terapêutica: explorando as evidências relativas ao uso de inibidores do SRAA em pacientes hipertensos com COVID-19

Gabriel Oscar Santos da Silva¹ , Alberto Costa e Silva Filho¹ , Luiz Fernando Fagundes Gouveia¹ , Paula Vilhena Carnevale Vianna¹ 

Existe um debate nas ciências sociais sobre se a verdade e a qualidade das instituições de uma dada sociedade se conhecem melhor em situações de normalidade, de funcionamento corrente, ou em situações excepcionais, de crise. Talvez os dois tipos de situação sejam igualmente indutores de conhecimento, mas certamente que nos permitem conhecer ou revelar coisas diferentes. Que potenciais conhecimentos decorrem da pandemia do coronavírus?

*Boaventura Souza Santos, Vírus: tudo que é sólido se desfaz no ar (p.1)*¹.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia pela COVID-19, causada por um novo coronavírus, Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave, SARS-CoV-2². A alta incidência, o alto número de óbitos e o tempo prolongado de situação pandêmica, com alternância de variantes infectantes, fez da COVID-19 um dos maiores desafios sanitários já enfrentado no mundo.

A ciência e produção acadêmica seguiram o acelerado ritmo da pandemia, rapidamente analisando a distribuição e o comportamento do vírus na população. A necessidade de informações para a tomada de decisão clínica estimulou a produção de estudos experimentais e epidemiológicos, e acelerou mudanças em curso nas regras de publicação de artigos, disponibilizados em portais na internet em forma de manuscritos pré-impressão (*pre print*), publicações

rápidas (*fast track*) e sem revisão de pares e artigos de opinião³. Esse processo permitiu à mídia e às autoridades em saúde pública o rápido acesso à informação científica, e aos profissionais da linha de frente a adoção de mudanças de orientações terapêuticas no curso da pandemia, com aprendizado crescente que se refletiu na queda das taxas de mortalidade. Porém, informações sem evidências fundamentadas levaram a orientações equivocadas na gestão da pandemia, tanto no aspecto clínico quanto político³.

A COVID-19 ampliou a produção científica e modificou a forma de produção e divulgação de pesquisas, movimento denominado, pela revista *Nature*, uma “avalanche de ciência”: os portais da internet e as revistas científicas foram inundados por pesquisas sobre o coronavírus⁴. Entre 30 de dezembro de 2019 e 23 de janeiro de 2022, foram disponibilizadas 865.054 publicações sobre COVID-19, por mais de 33 mil organizações situadas em 206 países⁵. Deste total, mais de 80 mil publicações (9,6%) foram em plataformas pré-impressão (*pre print*), especialmente *medRxiv*, *SSRN* e *Research Square*. Os artigos focaram inicialmente a disseminação da doença, os desfechos de pacientes hospitalizados, métodos diagnósticos e testagem, sendo substituídos, com a evolução da epidemia, por produções na área de saúde mental, vacinas e tratamentos⁴. Mais de dois terços dos artigos publicados na plataforma *MedRxiv*, em 2020, foram sobre a COVID-19, e as revistas científicas aceleraram a avaliação de artigos sobre o tema⁴.

¹ Universidade Anhembi Morumbi. Medicine Course, São José dos Campos, (SP), Brasil.



Ao final de 2021, os avanços no conhecimento relativo à COVID-19 eram inquestionáveis. Vacinas comprovadamente eficazes e novos tratamentos foram aprovados, regulamentados e implementados, controlando a pandemia⁶. O cenário que se desenha não é o de eliminação do vírus, mas da definição, em cada nação, de qual será o índice aceitável de convivência com a COVID-19 neste mundo interconectado e de que modo os conhecimentos serão gerados e aplicados à prática⁶.

No Brasil, este debate ganhou contornos ampliados, pela tensão instalada entre as organizações profissionais e instâncias científicas e regulatórias e o Ministério da Saúde, que questionou os pareceres técnicos de orientação de condutas relativas à prevenção e tratamento da Covid-19⁷. As emergências sanitárias representam um desafio às agências reguladoras, pela combinação de demanda por acesso urgente e rápido a vacinas e medicamentos, com sistema de saúde atuando no limite da capacidade, população temerosa e profissionais de saúde em risco⁸. No Brasil, o papel de regulação cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O órgão, na pandemia, priorizou registros e pesquisas clínicas relativas à COVID-19; emitiu autorizações de uso emergencial; conduziu análises epidemiológicas e emitiu notas extraordinárias para acelerar o registro de testes diagnósticos, medicamentos e produtos biológicos para a prevenção e tratamento da COVID-19⁸.

Outra instância importante na avaliação de incorporação de novas tecnologias no Brasil é a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), órgão que assessoria o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e contribui para a elaboração ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), avaliados e emitidos pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovações e Insumos Estratégicos (SCTIE)⁹. A Conitec acelerou o tempo para avaliação de propostas terapêuticas para a COVID-19, fixando o prazo de consulta pública em dez dias, e aprovou em tempo rápido a incorporação das vacinas para a prevenção da doença¹⁰. Entre as diretrizes publicadas, estão as Diretrizes para o Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19¹¹.

As Diretrizes para o tratamento medicamentoso ambulatorial do paciente com COVID-19 e o capítulo 2 das Diretrizes para o tratamento hospitalar foram desenvolvidos e divulgados, mas, em inédita decisão, não aprovadas pela SCTIE, em especial, por questões envolvendo os medicamentos Hidroxicloroquina, Ivermectina e inferências em relação às vacinas⁷.

Pepe, Novaes e Osorio de Castro⁸ alertam que uma forma de regular o uso de novas intervenções em cenários de emergência deve ser construída como

um encontro possível entre a premência da epidemia e a necessidade de chancela, vigilância ou escrutínio por parte da autoridade regulatória. [...] Em todo mundo, a tomada de decisão quanto ao uso dos medicamentos tem se mostrado claudicante e, por vezes, responsiva às pressões externas e internas aos países, influenciada pela gangorra científica que envolve a realização intensa de estudos de diversos tipos, de qualidade muitas vezes questionável, gerando resultados por vezes conflitantes ou não conclusivos. (p.4698-99)

Neste cenário de epidemia, que extrapola o campo biológico para alcançar as dimensões econômica, social, política e de produção da ciência e do conhecimento, também o uso de medicamentos conhecidos, amplamente estudados e utilizados foi questionado. É o caso dos medicamentos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (ISRA)³, que será avaliado neste artigo.

O conhecimento acerca do papel do sistema cardiovascular e, mais especificamente, do sistema renina angiotensina aldosterona (SRA) na COVID-19 e as implicações terapêuticas do tratamento de hipertensos com COVID-19 foram objeto de estudos no decorrer da epidemia. Hipóteses foram formuladas e testadas, e houve mudanças na orientação quanto ao uso de medicamentos que atuam sobre o SRA em pacientes hipertensos com COVID-19, publicadas por associações profissionais e instâncias regulatórias.

Este ensaio tem como objetivo documentar e analisar a trajetória de investigação, comunicação científica e formulação de orientações e normatizações clínicas por instâncias regulatórias e sociedades de

especialistas sobre o uso de hipertensivos que atuam sobre o SRA (inibidores da enzima conversora de angiotensina – IECA e bloqueadores de angiotensina – BRA) em pacientes hipertensos com COVID-19, desde o início da pandemia a março de 2021.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio que utiliza como técnica a revisão integrativa de literatura. As fontes pesquisadas incluíram artigos experimentais (pré-clínicos), editoriais de revistas científicas, comunicações breves, estudos epidemiológicos e estudos de revisão que analisaram os efeitos da COVID-19 em modelos animais e em pacientes hipertensos, bem como Diretrizes Clínicas sobre Hipertensão e COVID-19.

As bases de dados usadas no estudo foram Scielo e PubMed; os termos iniciais de pesquisa foram: “COVID -19 AND Heart”; “COVID -19 AND Cardiovascular Diseases” nas línguas português, inglês e espanhol, com recorte temporal de maio de 2020 a junho de 2020. A partir deste primeiro levantamento, que evidenciou a interação do SARS-CoV-2 com o SRA nos pacientes com doenças cardiovasculares, foi realizado um recorte para a hipertensão. Neste segundo levantamento, os termos de busca visaram identificar artigos que possibilitassem maior compreensão acerca dos diferentes mecanismos e relações envolvidas entre o SARS-CoV-2 e o SRA em pacientes em uso de BRA e IECA para tratamento da hipertensão, e a respectiva implicação terapêutica, observada nos consensos de especialistas e no estabelecimento de diretrizes clínicas. Os termos de busca neste segundo levantamento foram: “COVID-19 and Antihipertensivos”, “Bloqueador de Receptor de Angiotensina”, “Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina”, “ECA2”, “Angiotensina 1-7”, e o período de pesquisa ampliado para os primeiros estudos sobre SARS causados por outros coronavírus, de 2004 a 31 de março de 2021. Observamos, se disponível, o tempo entre o envio e o aceite da publicação, se a plataforma era de acesso aberto e se o artigo foi publicado pré-impressão.

Para analisar a repercussão do tema na mídia, foram realizadas pesquisas na plataforma Google com as palavras-chave “Covid”, “hipertensão”, “anti-hipertensivos”, nas datas próximas à publicação dos artigos analisados.

A COVID-19, a hipertensão, o SRA

A COVID-19 é uma doença infecciosa, causada pelo vírus SARS-CoV-2, que se manifesta de forma oligo ou assintomática em cerca de 80% dos infectados. Após a fase de viremia, a doença evolui para cura ou fase inflamatória, que pode se manifestar, em diferentes formas e gravidade, como estado de hipercoagulação, insuficiência respiratória e insuficiência renal. Cerca de 15% dos pacientes requerem internação hospitalar por queixas respiratórias e 5% apresentam a forma grave da doença, com Síndrome Respiratória Aguda Grave e manifestações multissistêmicas. Pessoas idosas e portadores de comorbidades possuem maior risco de desenvolver a forma grave da COVID-19. Dentre as comorbidades identificadas como fatores de risco, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma das mais prevalentes¹². No Brasil, aproximadamente 25% da população é hipertensa, sendo que a prevalência aumenta com a idade (49%, em média, para indivíduos de 55 a 64 anos e 60% para maiores de 65 anos)⁹.

O principal mecanismo fisiopatológico da HAS consiste na hiperatividade desadaptada do SRA, um dos principais responsáveis pela homeostase cardiovascular e hidrossalina do organismo¹³, observando-se maior atividade de sua principal enzima, a ECA. Na via “clássica”¹³, estímulos pressóricos, beta-adrenérgicos ou moleculares liberam renina no aparato justaglomerular, que, por sua vez, cliva o precursor hepático angiotensinogênio, transformando-o em Angiotensina I (AngI). A AngI, por sua vez, é convertida, por ação da ECA, localizada preferencialmente nas células endoteliais pulmonares, em Angiotensina II (AngII), peptídeo que atua sobre o receptor AT1 e produz efeitos vasoconstritores, oxidativos e pró fibróticos. A ação da AngII no receptor AT2 provoca o efeito contrário, ou seja, vasodilatação e ação antiproliferativa¹³. (Figura 1)

Cano et al.¹³ observam que, há quase três décadas, pesquisadores caracterizaram outros peptídeos e vias alternativas do SRA, compondo eixos integrados, que mantêm e regulam o sistema, localizados em diversos órgãos, atuando de forma “independente, autócrina e parácrina” (p.332). Um desses eixos é formado pela clivagem de AngI no peptídeo Ang1-7, por meio de uma variante da ECA, a ECA2. A ECA2 converte também

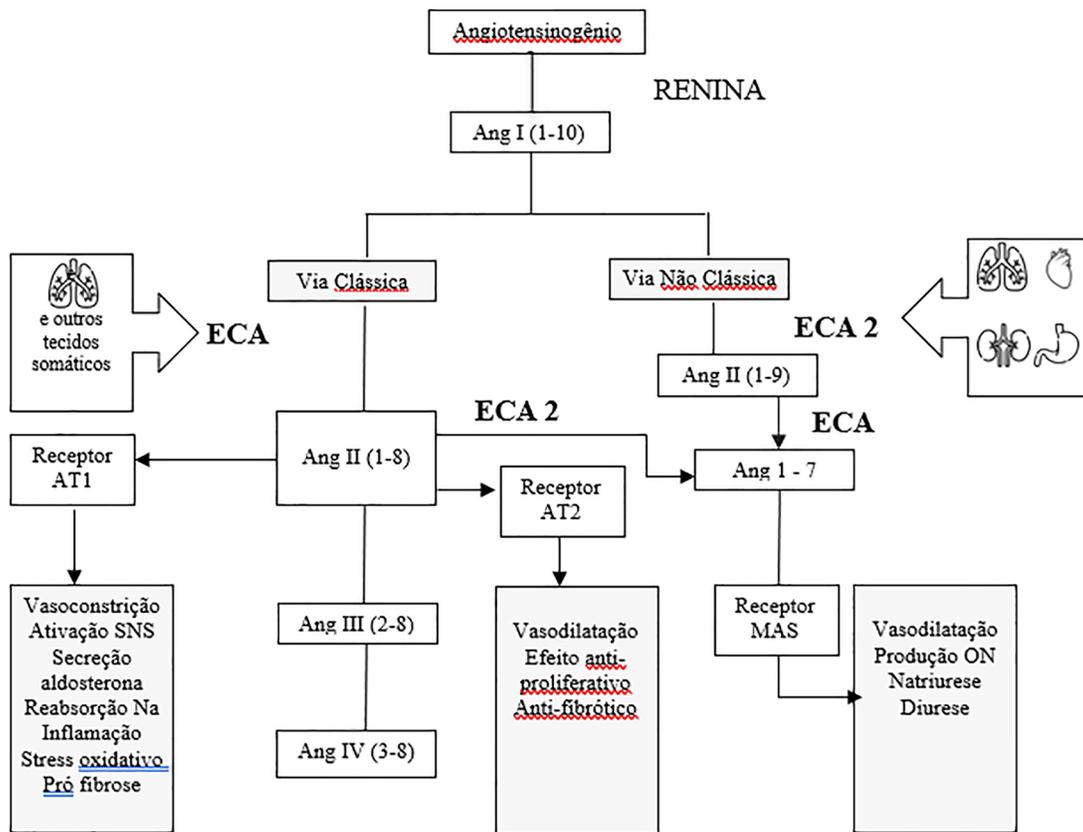


Figura 1. Sistema renina angiotensina aldosterona, vias clássica, não clássica e principais ações (Adaptada e traduzida de CANO et al., 2020¹³).

a AngII em Ang1-7, que, por meio do receptor MAS, provoca vasodilatação; produção de óxido nítrico; natriurese e diurese, contrapondo o efeito da AngII no receptor AT1 (Figura 1). A enzima ECA2 é a porta de entrada do SARS-CoV-2 no organismo.

A internalização do vírus nas células humanas se dá pela ligação da proteína Spike (proteína S), da superfície do vírus, ao receptor ECA2, facilitada pela ativação da serinoprotease transmembrana II humana (TMPRSS2)¹². Pacientes hipertensos possuem maior quantidade de ECA2 no tecido muscular estriado cardíaco, e esta poderia ser uma explicação da maior gravidade do quadro em pacientes hipertensos.

A ECA2 também compõe o sistema imune e está presente em alta concentração no pulmão e coração, o que poderia explicar os danos da COVID-19 aos sistemas cardiovascular e respiratório¹². O dano

cardíaco se manifesta de formas documentadamente diversas, como injúria miocárdica, insuficiência cardíaca (IC), arritmias, miocardite e choque¹². Além disso, Costa et al., em artigo de revisão¹², descrevem que os danos causados ao sistema cardiovascular são provavelmente multifatoriais, e podem resultar tanto de um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva cardíaca, quanto de inflamação sistêmica e trombogênese. É inquestionável o maior risco de complicações cardiovasculares em pacientes hipertensos infectados pelo SARS-CoV-2, piorando seu prognóstico, seja considerando-se o risco de complicações, seja o de morte.

Além da alteração fisiopatológica do SRA em pacientes hipertensos, os medicamentos para a HAS podem ter o SRA como alvo, modulando-o. É o caso dos IECA e dos BRA, que reduzem a ação de ECA e, conseqüentemente, aumentam a ação de ECA2.

Uma polêmica se instala: suspender IECA e BRA em pacientes com COVID-19?

Considerando tanto a fisiopatogênese da COVID-19 como os mecanismos de ação das classes de medicamentos IECA e BRA, em 8 de março de 2020, quando havia mais especulações do que conhecimento fundamentado sobre o papel do SRA nos pacientes hipertensos com COVID, Fang et al.¹⁴ publicaram uma comunicação breve (*short notice*) na revista científica *The Lancet*, postulando que o tratamento com IECA/BRA seria prejudicial para os hipertensos, devido ao aumento da concentração de ECA2 que esses medicamentos induzem, o que atuaria como mecanismo facilitador adjuvante da manifestação grave, sistêmica, da COVID-19 nos pacientes hipertensos. Os autores se basearam em três estudos observacionais, que avaliaram a evolução de pacientes internados por COVID-19, encontrando alta prevalência de hipertensos e diabéticos. Os estudos não avaliavam o uso de medicamentos ou seu impacto na evolução clínica.

Para os autores, a maior expressão de ECA2 em pacientes diabéticos e hipertensos em uso de IECA e BRA aumentaria a chance de desenvolver a forma grave da doença. Com essa hipótese, recomendavam a suspensão dos medicamentos ISRA, e sugeriam sua substituição por Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC), que não interfeririam na atividade de ECA2. Embora esta hipótese tenha sido refutada por estudos subsequentes¹⁵, a íntegra da nota ainda estava disponível em março de 2022, com acesso gratuito. Bagdasarian et al.³ apresentaram este exemplo para alertar para o risco de que artigos de opinião, publicados em momentos de ansiedade e busca rápida por informação, sejam interpretados como fato. Neste caso, a confusão atingiu a imprensa leiga e também os órgãos institucionais (como a própria OMS), levando incerteza à comunidade médica, ao público e ao risco de aumento da desconfiança social nos sistemas públicos de saúde.³

Covid-19 e SRA: como caminham a literatura e as recomendações de especialistas?

Para a construção da revisão integrativa de literatura, foram analisadas 29 produções. Artigos que tratavam de condições cardiovasculares que

não a hipertensão e que não tinham o SRA como foco foram descartados. Dentre as produções pesquisadas, seis foram modelos experimentais/artigos pré-clínicos, sete artigos observacionais retrospectivos, um artigo de coorte prospectivo, um ensaio clínico, seis artigos de revisão integrativa, um artigo de meta-análise, e quatro comunicações breves (Figura 2). Três foram protocolos/diretrizes ou posicionamentos de sociedade de especialistas.

Os estudos que buscaram esclarecer o papel do SRA e dos medicamentos ISRA em pacientes hipertensos com COVID-19 partiram da constatação epidemiológica da associação entre hipertensão e maior risco de doença grave e óbito. A nota breve, publicada na revista *Lancet*, com a hipótese de Fang et al.¹⁴, sugerindo que o uso de anti-hipertensivos seria contraindicado para pacientes com COVID-19, foi prontamente debatida pelas sociedades de especialistas. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Hipertensão publicou uma nota de posicionamento dez dias após a publicação de Fang et al.¹⁴, em 21 de março de 2020, refutando a hipótese dos autores e sustentando a importância da manutenção dos IECA e BRA, com base em estudos de fisiopatologia¹⁶. Em maio de 2020, um conjunto de 17 especialistas publicou um artigo de revisão nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, objetivando orientar condutas baseadas em evidências para o cuidado cardiovascular do paciente com COVID 19, incluindo o manejo da hipertensão¹². Este artigo foi recebido e aceito no mesmo dia, 03 de abril de 2020.

Na construção social do conhecimento, observa-se uma rápida disseminação de notícias alarmantes pela mídia não especializada, especialmente em situação de pandemia, e um tempo maior, necessário para a ciência, para fundamentar as recomendações técnicas – o que justificaria a rápida aprovação de artigos de consensos de especialistas. Nesse meio tempo, questões como suspender ou não os ISRA, se seu efeito seria prejudicial ou protetor, quais os mecanismos envolvidos nessa associação, as conclusões controversas dos estudos, a falta de informação suficiente foram temas de podcasts¹⁷, informes¹⁸, matérias em noticiários televisivos¹⁹, animações no *YouTube*²⁰ que buscaram levar, ao público geral, a importância de avaliar com cautela as inferências realizadas a partir de associações ou hipóteses não fundamentadas, sem considerar os fatores confundidores e a complexa natureza da COVID-19, doença de manifestação sistêmica. Uma

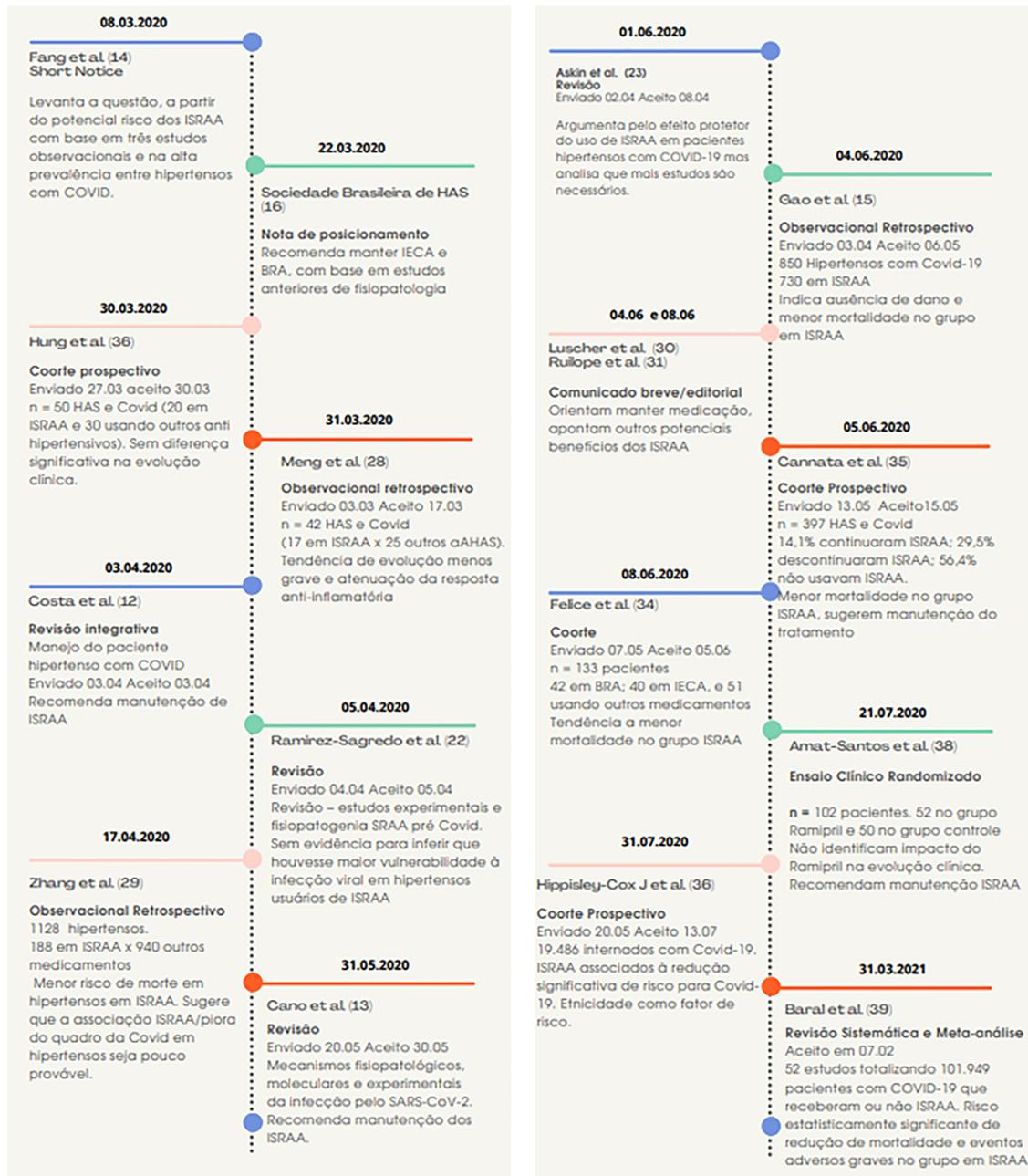


Figura 2. Covid-19, hipertensão arterial e uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Produção de conhecimento entre 08/03/2020 e 31/03/2021.

questão central, no entanto, estava posta: qual o papel da ECA2 na compreensão e mitigação dos efeitos graves da infecção causada pelo SARS-CoV2?

Estudos epidemiológicos observacionais, desde o início da pandemia, apontavam a maior letalidade da doença em pacientes hipertensos. Em estudo observacional retrospectivo publicado em agosto de 2020, que incluiu mais de 1000 pacientes,

Huang et al.²¹ imputaram a maior letalidade à fisiopatologia e aos distúrbios inflamatórios relacionados à hipertensão, bem como ao fato de a ECA2 ser a porta de entrada do vírus na célula. Em relação aos IECA e aos BRA em pacientes hipertensos com COVID, os autores indicavam que o seu efeito era no mínimo controverso: de um lado, o aumento da expressão de ACE2 no tecido pulmonar poderia

aumentar o risco de doença grave, mas, de outro, seu papel de regulação negativa (*down regulation*) do SRA conferiria proteção.

Os sistemas respiratório, cardiovascular, renal e o trato gastrointestinal possuem maior concentração de ECA2¹³. Além do papel no SRA, a ECA2 integra o sistema imunológico, e nele sua função é proteger pulmões, rins e coração dos efeitos inflamatórios da AngII. A enzima atua na degradação da AngII, transformando-a em Ang 1-7, a qual, ao se ligar ao receptor MAS, aumenta o efeito vasodilatador, antifibrótico, e anti-inflamatório, resultado em ação protetora dos sistemas cardiovascular, pulmonar e renal, justamente os mais afetados na SARS da COVID-19. (Figura 1) Em modelos animais, a diminuição da ECA2 nos tecidos pulmonares piora a insuficiência pulmonar aguda²², evidência fisiopatogênica que corroboraria a hipótese que relaciona a redução de ECA2 à progressão do quadro clínico, pela perda de seus efeitos protetores. Nos pacientes hipertensos, as complicações da infecção seriam mediadas e influenciadas pelo tipo de tratamento anti-hipertensivo instituído e sua ação sobre o SRA²³.

No mês de junho de 2020, Gao et al.²⁴, investigando a hipótese da mediação do tratamento anti-hipertensivo no desfecho de pacientes hipertensos com COVID-19, publicaram um estudo observacional retrospectivo com 2877 pacientes, sendo que, desses, 850 eram hipertensos, para analisar a gravidade e as chances de óbito de hipertensos comparados a não hipertensos, avaliando, secundariamente, se os hipertensos que não faziam tratamento, comparados àqueles medicados, teriam um maior risco de gravidade quando contaminados pela COVID-19. Os autores concluíram que, em pacientes hipertensos, havia maior probabilidade de desenvolver a forma grave e crítica da COVID-19, com duas vezes mais chance de óbito em comparação aos não hipertensos. Em relação aos riscos associados aos tratamentos medicamentosos nos hipertensos infectados pelo SARS-CoV-2, observaram que os ISRA, como os BRA e os IECA, tendiam a ser mais protetivos, com melhores desfechos clínicos.

Desse modo, a maior quantidade de ECA2, que pode ser secundária ao uso de medicamentos como BRA e IECA, aumenta a carga viral infectante, no início do quadro¹². Esta foi, basicamente, a fundamentação para o argumento inferencial de

Fang et al.¹⁴ a favor da interrupção do uso desses medicamentos, e sua substituição por BCC. No entanto, após a infecção, a destruição maciça de ECA2 e sua consequente redução, agravaria o quadro, levando a efeitos pró trombóticos e inflamatórios sistêmicos, os quais se manifestam como tempestade citotóxica e podem levar o paciente a óbito¹². Em realidade, o SRA é complexo e polimórfico^{13,22}.

No mês seguinte à publicação de Fang et al.¹⁴, seis pesquisadores ligados às áreas de ciências químicas e farmacêuticas e medicina interna da Universidade do Chile publicaram um artigo de revisão sobre o conhecimento então disponível acerca da relação entre infecção por coronavírus, SRA e anti-hipertensivos, propondo-se a "submeter a hipótese [de dúvida acerca da manutenção de anti-hipertensivos que atuam sobre o SRA] ao escrutínio científico, com o intuito de esclarecer os verdadeiros riscos de usar esses fármacos em pacientes com COVID-19"²²(p. 69). O estudo passou pelo trâmite rápido de avaliação, recebido em 04 de abril e aceito no dia seguinte, publicado na Revista Chilena de Cardiologia como artigo especial, evidenciando a relevância do tema. No artigo de revisão, os autores analisaram estudos em modelos pré-clínicos, estudos farmacológicos e clínicos de 1999 a 2020. Em relação ao uso de ISRA, observaram haver pouca informação para assegurar que existisse relação direta entre uso prolongado dos medicamentos e aumento da expressão e/ou atividade de ECA2²². Os autores ressaltaram que a expressão de ECA2 em pacientes hipertensos não significa, necessariamente, maior susceptibilidade à infecção viral²².

Estudos em camundongos, no mesmo artigo de revisão²², mostraram que a diminuição da concentração de ECA2 nos tecidos pulmonares piora a insuficiência pulmonar aguda. Havia, portanto, correspondência entre os achados fisiopatogênicos, em estudos experimentais²², e estudos clínicos, observacionais²⁴, que apontavam, em meados de 2020, para o efeito benéfico da alta expressão do ECA2 durante a fase de inflamação e, possivelmente, para um papel protetor das lesões de órgão alvo.

Um dos pontos enfatizados na revisão integrativa de Ramirez-Sagredo et al.²² foi o efeito protetor do tratamento com ISRA. Em modelos animais, o Losartana, um BRA, teria potencial para diminuir o grau de lesão pulmonar. Outro ponto ressaltado no estudo de revisão foi o fato de existirem duas formas de ECA2, uma enzima que

atua como receptor para a proteína Spike do SARS-CoV-2, e uma forma solúvel que não possui o sítio de ligação da proteína Spike na membrana celular. Essa última tem baixa concentração no organismo em comparação à primeira, e pode atuar como competidor-interceptor do vírus, impedindo sua ligação pela proteína Spike²².

A complexidade do SRA, demonstrada em estudos de biocinética há quase vinte anos¹⁷, se mostra na atuação equilibrada e contrabalaneada dos níveis de ACE, ACE2 e de neprilisina. Conforme os níveis de peptídeos gerados na clivagem (AngII, Ang 1-7, Ang 1-9), predomina a vasodilatação ou vasoconstrição. Devido a essa interação dinâmica, e aos distintos locais de ativação das enzimas ECA e ECA2, o uso de anti-hipertensivos que atuam sobre o SRA não comprometeria as funções da ECA2. A revisão integrativa de Ramirez-Sagredo et al. (2020)²² reforçou tal proposição, apresentando estudos experimentais que encontraram associação entre aumento na expressão da ECA2 com o uso de Enalapril e efeito cardioprotetor em modelos animais de hipertensão e infarto agudo do miocárdio.

Vuille-Dit-Bille et al.²⁶, em um estudo de fisiologia humana conduzido em 2015 sobre os efeitos dos IECA sobre a ACE2, encontraram aumento de níveis de RNAm de ACE2 no lúmen intestinal em pacientes em uso desses medicamentos em comparação a pacientes controle. Em outro estudo pré-COVID, publicado em 2016, Gu et al.²⁷ propuseram, com base em estudos em modelos animais e amostras obtidas de pacientes pediátricos, que a ACE2 teria um efeito protetor pulmonar na infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR). Este efeito foi demonstrado pela associação entre agravamento da patogênese da doença provocada pelo VSR e redução dos níveis plasmáticos de ACE2 (em modelo animal) e pela melhora da gravidade do quadro pulmonar em ratos infectados com VSR que receberam ACE2 recombinante, observando-se redução da resposta inflamatória pulmonar e da carga viral. Havia, portanto, forte evidência, em trabalhos pré-clínicos, de que o aumento de ECA2 durante a infecção seria benéfico.

Os estudos clínicos

Os primeiros estudos clínicos investigando a questão, pela facilidade da coleta de dados e rapidez da produção de hipóteses associativas, foram

estudos retrospectivos, realizados no país de maior densidade de internações hospitalares, ou seja, com acesso fácil a dados clínicos em prontuários médicos. Em 31 de março, pelo sistema *Fast Track* (publicado 23 dias após o recebimento do manuscrito original), Meng et al.²⁸ publicam um estudo observacional, retrospectivo, incluindo 417 pacientes, sendo que 51 eram portadores de hipertensão, motivados pelos estudos ecológicos que apontavam a hipertensão como fator de risco para óbito, e questionando o papel dos ISRA, dada a alta prevalência de uso dessas medicações e seu papel já reconhecido em outras infecções respiratórias virais, por VSR e outras espécies de Coronavírus. Nove pacientes, por não fazerem o uso de medicamentos anti-hipertensivos, foram excluídos do estudo. Dos 42 restantes, 17 faziam uso de medicamentos ISRAA, e 25 utilizavam outra terapia medicamentosa para a hipertensão. Do grupo dos pacientes que não usavam BRA ou IECA, 12 pacientes foram categorizados em um subgrupo de pacientes graves (48%) e um morreu. Já entre os que faziam uso de IECA ou BRA, apenas quatro (23,5%) fizeram parte do subgrupo de pacientes graves e não houve mortes. Os pacientes em uso de IECA e BRA apresentaram menor resposta inflamatória; melhor resposta imune celular e menor carga viral. Os efeitos observados, portanto, se expressaram, potencialmente, no controle da hipertensão, e, igualmente na regulação da função imune e inibição das respostas inflamatórias. Considerado pelos autores o primeiro estudo clínico acerca da influência dos ISRA em pacientes com COVID-19, apresentou dados favoráveis aos medicamentos, mas tinha limitações pelo desenho e porte do estudo.

Outro estudo retrospectivo de pesquisadores chineses, publicado em abril na revista *Circulation Research*²⁹, envolveu 1.128 pacientes adultos com hipertensão internados em Hubei, na China, com diagnóstico de COVID-19, sendo que 188 faziam tratamento com IECA ou BRA, e 940 faziam terapia sem o uso de ISRA. Os autores encontraram redução da mortalidade em pacientes em uso de IECA ou BRA (taxa de risco ajustada, 0,37; IC 95%; IC 0,15-0,89; $p = 0,03$). Os achados não foram considerados definitivos.

Em junho de 2020, Gao et al.²⁴ publicaram um estudo observacional retrospectivo no *European Heart Journal*, investigando a influência do tratamento da hipertensão em pacientes com Covid-19 sobre o risco de mortalidade. A carta do editor, o professor

de Cardiologia Thomas Luscher, abre o fascículo com o provocador título "A saga continua: será a COVID-19 uma doença cardiopulmonar?"³⁰ e segue com o editorial de Ruilope et al.³¹ sobre o tema, mostrando que não somente o uso de medicamentos anti-hipertensivos com atuação no SRA estava em debate, como a própria etiopatogenia da doença.

O estudo de Gao et al.²⁴ incluiu 1.786 pacientes internados em um hospital dedicado à Covid, em Wuhan. Do total, 29,5% eram hipertensos e o risco de mortalidade nesses pacientes foi duas vezes maior em comparação aos normotensos. O estudo também avaliou a relação entre os diferentes tipos de terapias medicamentosas para HAS e a evolução clínica da COVID-19. Os autores concluíram que não havia prejuízo no uso de BRA e IECA e alertavam que seus resultados eram ainda "preliminares" e deveriam "ser avaliados com cautela"²⁴ (p.2064), alertando para a incerteza que ainda envolvia o assunto. O artigo foi avaliado via *Fast Track*, recebido em 03 de abril, aceito em 06 de maio e publicado em 04 de junho.

Na justificativa do estudo²⁴, os autores apontavam os estudos em modelos humanos e animais que constataram o aumento dos níveis séricos de ACE2 secundário ao uso de IECA e BRA, e indicavam haver estudos em ambas as direções, ou seja, aumento e redução do risco. Não tendo alcançado significância estatística para apoiar o papel protetor dos IECA e BRA, os autores agregaram os dados a três estudos com o mesmo desenho realizados na China, dois de pequeno porte e o de Zhang et al.²⁹, com 1.128 pacientes, e construíram com esses artigos uma meta-análise. A meta-análise, que envolveu 1.006 pacientes hipertensos em uso de IECA/BRA e 3.478 controles, encontrou redução do risco de morte no grupo em uso dos medicamentos, com significância estatística (RR, 0,65; IC 95%, IC 0,45-0,94; $p = 0,02$)²⁴.

A hipótese dos autores acerca do mecanismo subjacente à redução de risco se baseou nos modelos animais e na hipótese de ação bifásica: na fase aguda, desregulação da atividade da ACE2 nos pulmões e facilitação da infiltração neutrofílica, aumento de AngII e ativação do SRAA local; seguida de aumento da ECA2 e ativação do eixo protetor do SRAA²⁴. Ressaltaram os limites de inferências realizadas a partir de estudos observacionais, e a importância de aguardar a condução de ensaios clínicos randomizados.

No editorial da revista *European Heart Journal*, em junho de 2020, Ruilope et al., da Universidade de Madrid³¹, ressaltaram a importância dos medicamentos que atuam sobre o SRA em pacientes hipertensos, mas também nas pessoas com diabetes e insuficiência renal (condições de risco frequentemente presentes em pacientes internados por COVID-19) para a manutenção dos níveis pressóricos e proteção de órgãos alvo. Indicavam estudos que apontavam para a mesma análise, e as orientações das sociedades de especialistas em cardiologia e hipertensão, rapidamente disponibilizadas para a comunidade científica e sociedade, rebatendo o potencial risco levantado pela inferência de Fang et al.¹⁴ e orientando a manutenção das medicações³¹. Os autores³¹ advogaram, a partir dos estudos em modelos animais e do estudo observacional e meta-análise publicado por Gao et al.¹⁵, a necessidade da condução de estudos que investigassem o potencial efeito benéfico de ISRA como drogas potenciais para o tratamento específico de COVID-19. Outra vantagem do uso de ISRA para o tratamento de pacientes graves com COVID-19 seriam suas propriedades antitrombóticas. Deste modo, IECA e BRA seriam indicados para melhorar o prognóstico de pacientes com COVID-19 por diversos mecanismos, independente, inclusive, da presença de hipertensão arterial³¹. Este potencial terapêutico dos ISRA, sugerido na revisão de Ramirez-Sagredo²² com o uso de ECA2 recombinante, vem sendo estudado na área da engenharia biomédica, com estudos indicando ser possível a neutralização do SARS-CoV-2 *in vitro*^{32,33}.

Em relação ao efeito prejudicial ou protetor dos medicamentos, os avanços seguiram. Além da condução dos estudos observacionais retrospectivos, quatro estudos de coorte foram conduzidos, dois na Itália^{34,35}, um na China³⁶ e um na Inglaterra³⁷. O artigo de Felice et al.³⁴, publicado em 08 de junho de 2020 (recebido em 07 de maio) na *American Journal of Hypertension* acompanhou 133 pacientes hipertensos com diagnóstico de COVID-19 atendidos em pronto atendimento, e encontrou diferença estatística significativa entre pacientes em uso de ISRA em comparação a outros tratamentos hipertensivos, com menor taxa de admissão em unidades intensivas ou semi-intensivas. O risco de mortalidade também foi menor, mas não alcançou significância estatística³⁴.

O estudo de Cannata et al.³⁵ foi recebido em 13 de maio de 2020, aceito em 15 de maio e publicado em 15 de junho, na *European Heart Journal*, como correspondência. Entre os 397 pacientes avaliados, 44% usavam IECA/BRA à admissão hospitalar; dois terços descontinuaram o uso e aqueles que mantiveram a medicação apresentaram menor risco de mortalidade por COVID-19. Os autores recomendaram a continuidade do uso dos medicamentos. O estudo chinês³⁶ foi publicado na revista *Annals of Translational Medicine*, submetido em 27 de março e aceito para publicação três dias depois. Incluiu 50 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, agrupados em pacientes em uso de IECA/BRA (n=20) e não uso de medicamentos para HAS (n=30). Todos os pacientes continuaram a usar os medicamentos e não houve diferença significativa entre os grupos. O estudo inglês³⁷ foi enviado em maio de 2020 e aceito para publicação em julho de 2020, como *pre print* na revista *Heart* e como artigo em revista em setembro do mesmo ano. Os autores analisaram um total de 19.486 pacientes com COVID-19 e encontraram menor risco para a doença grave, ressaltando o papel da etnicidade como variável importante para avaliar o desfecho, sugerindo análises mais aprofundadas sobre a influência dessa variável sobre o efeito de IECA/BRAs na susceptibilidade à doença.

Um único ensaio clínico abordou o tema, publicado em julho de 2020 no *Journal of the American College of Cardiology*, como artigo de acesso gratuito, por pesquisadores da Espanha³⁸. A publicação foi realizada como braço de um Ensaio Clínico em andamento (Benefícios do bloqueio do SRA na evolução clínica e remodelação ventricular após implantação transcater de válvula aórtica) para avaliar o uso de Ramipril no risco de COVID-19 nesse grupo de pacientes de alto risco. Foram incluídos no estudo 102 pacientes (50 no grupo Ramipril e 52 no grupo controle). O grupo tinha alta média de idade, era predominantemente do sexo masculino e onze pacientes (10,8%) desenvolveram COVID-19 (seis no grupo controle e cinco recebendo Ramipril). Nesta pequena amostra, não houve diferença na necessidade de oxigênio e no risco de óbito entre os dois grupos. Os autores recomendaram a manutenção do uso do medicamento.

Finalmente, em 31 de março de 2021, um ano após o levantamento da questão, uma revisão sistemática e meta-análise sobre a associação

entre o uso de ISRA e resultados clínicos em pacientes hipertensos com COVID-19 foi publicada na Rede Aberta Jama e encerrou a polêmica, gerando evidência definitiva favorável ao uso de medicamentos que atuam sobre o SRA em pacientes hipertensos com COVID-19³⁹. Os critérios de inclusão no estudo foram: COVID-19 diagnosticada por exame laboratorial ou radiológico e desfecho clínico avaliado em adultos recebendo IECA ou BRA. A meta-análise incluiu 52 estudos, sendo 40 estudos de coorte, seis séries de casos, quatro estudos caso-controle, um ensaio clínico randomizado e um estudo transversal. Do total de 101.949 pacientes, 26% fazia uso de IECA ou BRA. Os dados mostraram redução significativa de risco de mortalidade (OR ajustada 0,57; IC 95%, 0,43-0,76, p<0,001) e de evolução para quadros graves (OR ajustada 0,68; IC 95%, 0,53-0,66, p<0,001). O benefício do uso desses medicamentos foi também comprovado na comparação entre pacientes hipertensos em uso de IECA/BRA *versus* outros medicamentos, tanto para mortalidade (OR ajustada 0,51; IC 95%, 0,32-0,84, p = 0,008) como para a ocorrência de eventos adversos (OR ajustada 0,55; IC 95%, 0,36-0,85, p=0,007).

Um ano após a polêmica declaração e a publicação de quase 1.800 registros nas bases de dados PubMed e Embase³⁹, o papel dos IECA e BRA nos pacientes hipertensos com COVID-19 foi estabelecido. A evidência foi produzida principalmente a partir de estudos retrospectivos e observacionais, conduzidos na China, Europa (especialmente Itália e Inglaterra) e, em menor medida, na América do Norte, observando-se que a produção do conhecimento acompanhou a trajetória geográfica da epidemia, e se concentrou nas regiões de maior desenvolvimento econômico e social.

A última orientação por agências regulatórias no país a tratar do uso de IECA/BRA no tratamento de hipertensos com COVID-19 é de maio de 2020⁴¹. Publicada pela SCTIE, foi construída de forma colaborativa e fundamentada pelos princípios da medicina baseada em evidência. O documento analisa as evidências até então como insuficientes e conflitantes, apresenta a posição das sociedades americana, europeia e brasileira de cardiologia (esta, endossada pelo Ministério da Saúde) a favor da manutenção do tratamento, considerando precipitada a sua suspensão dada a fraca evidência disponível até então, que deveria ser fortalecida por estudos mais

robustos. As diretrizes recomendam a manutenção dos medicamentos em pacientes hipertensos, com doenças cardiovasculares ou diabetes que já estejam em uso de tais medicamentos.

Considerações: refletindo sobre a trajetória

A COVID-19 é doença sistêmica. O sistema cardiovascular possui importância na etiopatogenia e fisiopatologia da doença, e está implicado, via SRA, na evolução do quadro clínico. Inicialmente implicado como fator de risco para doença grave e óbito, dado o comprovado agravamento do quadro em pacientes hipertensos, passou, com a descoberta do papel da ECA-2 como porta de entrada para a invasão celular pelo vírus, a ser avaliado como mediador da infecção e, portanto, potencial alvo de tratamento.

A alta prevalência da HAS e do consequente uso de ISRA levantou hipóteses acerca da probabilidade de tais medicamentos atuarem no agravamento da infecção por COVID-19. O que seria apenas uma opinião de especialista, uma hipótese não confirmada por estudos científicos, e, portanto, a evidência mais fraca na clássica pirâmide da Medicina Baseada em Evidências, foi rapidamente disseminada nos meios leigos, na velocidade que caracteriza o meio técnico-científico-informacional, potencializado pela pandemia. O que seria uma hipótese a ser investigada levantou dúvidas médicas e leigas em relação ao uso desses medicamentos e gerou orientações de suspensão, a despeito do reconhecido papel protetor de lesões em órgão alvo dos IECA e BRAs, especialmente em pacientes diabéticos e com insuficiência renal, comorbidades que sabidamente agravam a evolução da COVID-19.

Rapidamente, a comunidade científica se mobilizou. Trabalhos anteriores experimentais, de fisiologia e em modelos animais, realizados para investigar o papel do SRA em resposta a infecções por vírus sincicial respiratório e outros coronavírus, incluindo os causadores de síndromes respiratórias agudas graves, foram reavaliados e agrupados em análises integrativas, reiterando a complexidade do SRA, o dinâmico equilíbrio de componentes e a importância de seus eixos alternativos, em especial mediados pela ECA2. A função não apenas de equilíbrio hemodinâmico mas, igualmente, de imunomodulação do SRA, ativado pelo contato com a proteína S do SARS-CoV-2 demonstrava a complexa

interação do vírus com o organismo e do equilíbrio entre os diversos sistemas humanos – respiratório, circulatório, imunológico, renal.

A alta concentração de ECA2 no pulmão, coração e rim, e a quebra de AngII em Ang1-7, sendo que a primeira possui efeitos vasoconstritores, pró-fibróticos, pró-inflamatórios, e a segunda tem efeitos vasodilatadores e protetores¹³ foi utilizada pelas sociedades de especialistas em hipertensão e pelas agências reguladoras como argumento para a manutenção dos medicamentos em pacientes hipertensos com COVID-19¹⁶, reiteradas pelas agências reguladoras e instâncias normativas⁴¹, enquanto evidências mais robustas eram aguardadas, provenientes de estudos em andamento que rapidamente eram recebidos, avaliados e publicados em plataformas abertas.

Paralelamente, modelos animais avaliaram a resposta do SRA à invasão celular pelo SARS-CoV-2, observando queda inicial na concentração de ECA2, com consequente desequilíbrio entre ECA e ECA2 e aumento da concentração de AngII, seguida de uma regulação para baixo (*down regulation*) do SRA e aumento na produção de ECA2²².

Os estudos fisiológicos apontavam para o papel protetor dos IECAs e BRAs em pacientes hipertensos com COVID-19, pelo aumento da concentração de ECA2 que esses medicamentos provocam²⁸. Seguiram-se, então, estudos epidemiológicos clínicos, observacionais, retrospectivos, estudos de coorte e um ensaio clínico randomizado de pequeno porte, braço de um estudo maior. Inicialmente, os estudos tinham pequeno número de participantes, e a manutenção dos medicamentos moduladores do SRA parecia ter efeito protetor, mas sem alcançar significância estatística. Cerca de um ano após o levantamento da hipótese, por fim, uma meta-análise³⁹ demonstrou, definitivamente, o efeito protetor dos ISRA, tanto para a evolução grave quanto para a mortalidade, em pacientes hipertensos com COVID-19.

Conclui-se, assim, que, a despeito da velocidade de circulação da informação veiculada em revistas científicas como hipóteses, que adquiriram caráter de recomendação na comunidade científica e na mídia leiga, o conhecimento acerca da influência do SRA e dos medicamentos inibidores deste sistema (IECA e BRA) evoluiu seguindo os cânones da Medicina Baseada em Evidências – hipóteses veiculadas sem fundamentação em estudos epidemiológicos

desencadearam opiniões de especialistas com fundamentação em estudos anteriores, estudos de revisão da literatura, séries de casos, estudos observacionais, estudos clínicos e, por fim, meta-análise, que concluiu pelo efeito benéfico de IECA e BRA em pacientes hipertensos com COVID-19, por seu efeito sobre o aumento de ECA2 e consequente imunomodulação protetora. Assim, nas formas graves da doença, há baixa concentração de ECA2, por ser alvo para a entrada do SARS-CoV-2 nas células, e os medicamentos IECA e BRA ativam o eixo ECA2 do SRA, reequilibrando sua concentração no organismo, e promovendo os efeitos protetores de seus subprodutos, Ang1-7 e Ang1-9. Há, atualmente, ensaios clínicos em andamento para avaliar o uso terapêutico de ECA2 recombinante como prevenção das formas graves de COVID-19.

As publicações rápidas (*fast track*) junto àquelas disponibilizadas em plataformas sem avaliação por pares permitiram a construção e integração dos conhecimentos das áreas básicas (imunologia e fisiologia), da ciência farmacológica, da medicina e da epidemiologia. Os artigos foram publicados em revistas científicas de áreas básicas e clínicas. Tais evidências foram analisadas com escrutínio, precaução e discernimento por associações de especialistas e agências reguladoras, resultando em diretrizes que informam e orientam a conduta clínica e protegem os pacientes de eventos adversos, sejam provocados pela doença, sejam agravados pelo tratamento (ou, neste caso, pela ausência de tratamento). A mídia social acompanhou o debate e as recomendações de especialistas foram também disponibilizadas ao público. Chamou atenção, no entanto, a falta de atualização das Diretrizes Clínicas para o tratamento da COVID-19 emitidas pela SCTIE, bem como um novo posicionamento das sociedades de especialistas apresentando as evidências mais sólidas para recomendar a continuidade do tratamento com ISRA em pacientes hipertensos e diabéticos com COVID-19.

Fica evidente, em tempos pandêmicos de alta demanda, acentuada produção e rápida circulação da informação e conhecimento, a importância da comunicação científica adequada, incluindo a clara apresentação das limitações das pesquisas pelos autores; a divulgação do peso da evidência, a retratação, sempre que necessária, e a atualização dos artigos pelas plataformas abertas de divulgação e, finalmente, o papel das entidades

de especialistas e agências reguladoras na análise crítica e fundamentada das evidências e sua tradução em diretrizes clínicas e comunicação para a imprensa leiga. No Brasil, o arcabouço institucional construído para a avaliação de novas tecnologias em saúde desde a implantação do SUS deve ser respeitado e fortalecido, pois tem desempenhado papel importante para a veiculação de informação confiável e, portanto, para a segurança de pacientes e profissionais.

BIBLIOGRAFIA

1. Souza Santos, B. A cruel pedagogia do vírus. Aben Nacional [Internet]. Almedina: Coimbra, Portugal. [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://www.abennacional.org.br/site/wp-content/uploads/2020/04/Livro_Boaventura.pdf
2. Listings of WHO's response to COVID-19. [Internet]. World Health Organisation. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
3. Bagdasarian N, Cross GB, Fisher D. Rapid publications risk the integrity of science in the era of COVID-19. BMC Medicine [Internet]. 2020 Jun 25;18. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315694/> doi: 10.1186/s12916-020-01650-6
4. Else H. How a torrent of COVID science changed research publishing — in seven charts. Nature [Internet]. 2020 Dec 16;588(7839):553–3. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03564-y> doi:10.1038/d41586-020-03564-y
5. Dimensions COVID-19 Report [Internet]. reports.dimensions.ai. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://reports.dimensions.ai/covid-19/>
6. The Lancet. COVID-19: where do we go from here? The Lancet. [Internet]. 2021 Dec;398(10318):2207. [cited 2022 Jan 28]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02790-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02790-2/fulltext) doi:10.1016/S0140-6736(21)02790-2
7. BOLETIM 007/2022 CEM COVID_AMB: Nota de Repúdio à Portaria SCTIE/MS nº 4 de 20/01/2022. Associação Médica Brasileira. [Internet]. 2022. [cited 2022 Jan 28]. Available from: https://amb.org.br/ceb-covid/boletim-007-2022-ceb-covid_amb-nota-de-repudio-a-portaria-sctie-ms-no-4-de-20-01-2022/
8. Pepe VLE, Novaes HMD, Osorio-de-Castro CGS. COVID-19 e os desafios para a regulação de medicamentos em tempos de pandemia. Ciência & Saúde Coletiva. [Internet]. 2021 Oct;26(10):4693–702. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/YjXKNBL7qCZH75zHzsD5JSn/?lang=pt> doi: 10.1590/1413-812320212610.11472021

9. Plano Nacional de Saúde 2020-2023. Ministério da Saúde [Internet]. Brasília Fev;2020. [cited 2022 Jan 28]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_nacional_saude_2020_2023.pdf
10. Balanço de 2021 inclui realização de audiências públicas e celeridade nas avaliações de tecnologias para a Covid-19. Conitec. [Internet]. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <http://conitec.gov.br/conitec-balanco-de-2021-inclui-realizacao-de-audiencias-publicas-e-celeridade-nas-avaliacoes-de-tecnologias-para-a-covid-19>
11. Protocolos e Diretrizes. Conitec. [Internet]. 2016 Mar 7. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>
12. Costa IBS da S, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE de, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2020 May 1;114(5):805–16. [cited 2020 Nov 5]. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2020005007208&script=sci_arttext&doi=10.36660/abc.20200279
13. Cano F, Gajardo M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus Renin Angiotensin Axis, Angiotensin Converting Enzyme 2 and Coronavirus. Acta Alid Ad Rev chil Pediatr [Internet]. 2020 91(3):330–8. [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v91n3/0370-4106-rcp-rchped-vi91i3-2548.pdf> doi:10.32641/rchped.vi91i3.2548
14. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? The Lancet Respiratory Medicine. [Internet]. 2020 Mar;8(4): e21. [cited 2022 Jan 28]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext) doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
15. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. European Heart Journal. [Internet]. 2020 Jun 4;41(22):2058–2066. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498076/> Doi:10.1093/eurheartj/ehaa433.
16. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Hipertensão em Relação à Polêmica do uso de Inibidores do Sistema Renina Angiotensina no Tratamento de pacientes Hipertensos que Contraem Infecção pelo Coronavírus. Sociedade Brasileira de Hipertensão [Internet]. São Paulo: SBH; 2020 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.sbh.org.br/arquivos/posicionamento-da-sbh/>
17. Barreto C. Coronavírus e hipertensão: é necessário suspender BRA e IECA nesses pacientes? [Internet]. PEBMED. 2020 [cited 2022 Jan 28]. Podcast: 07:34 min. Available from: <https://pebmed.com.br/coronavirus-e-hipertensao-e-necessario-suspender-bra-e-ieca-nesses-pacientes-podcast/#:~:text=Ela%20comenta%20um%20artigo%20publicado,trazer%20riscos%20para%20esses%20pacientes.>
18. Saúde OP-A da. Se tenho hipertensão, o que preciso saber sobre a COVID-19? Irispaho.org [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52790#:~:text=Aborda%20os%20riscos%20enfrentados%20por>
19. Cardiologista destaca importância de hipertensos manterem remédios durante coronavírus [Internet]. G1. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://g1.globo.com/ba/bahia/noticia/2020/04/01/cardiologista-destaca-importancia-de-hipertensos-manterem-remedios-durante-coronavirus.ghtml>
20. COVID-19, Doença Cardiovascular e Hipertensão [Youtube]. www.youtube.com. [cited 2022 Jan 28]. Video: 7 min. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=N_RFHF9-DcY
21. Huang S, Wang J, Liu F, Liu J, Cao G, Yang C, Liu W, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. [Internet]. Hypertension Research. 2020 Aug 1;43(8):824–31. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41440-020-0485-2> doi:10.1038/s41440-020-0485-2
22. Ramírez-Sagredo A, Ramírez-Reyes A, Ocaranza MP, Chiong M, Riquelme JA, Jalil JE, Lavandero, S. Antihipertensivos en pacientes con COVID-19. [Internet]. Revista Chilena de Cardiología. 2020 Apr;39(1):66–74. [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602020000100066 doi:10.4067/S0718-85602020000100066
23. Askin L, Tanrıverdi O, Askin HS. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. [Internet]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020 May;114(5):817–22. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491073/> doi:10.36660/abc.20200273
24. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. [Internet]. European Heart Journal. 2020 Jun 4;41(22):2058–66. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498076/> doi:10.1093/eurheartj/ehaa433
25. 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. [Internet]. Biochemical Journal. 2004 Sep 24;383(1):45–51. [cited 2022 Jan 31] Available from: <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/383/1/45/41449/Evaluation-of-angiotensin-converting-enzyme-ACE?redirectedFrom=fulltext> doi:10.1042/BJ20040634
26. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, Sasse T, Kummer E, Jando J, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. [Internet]. Amino Acids. 2015;47(4):693–705. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534429/> doi:10.1007/s0726-014-1889-6

27. Gu H, Xie Z, Li T, Zhang S, Lai C, Zhu P, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. [Internet]. *Scientific Reports*. 2016; 27(1). [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep19840> doi:10.1038/srep19840
28. 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. [Internet]. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):757–60. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1746200> doi: 10.1080/22221751.2020.1746200
29. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, 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. [Internet]. *Circulation Research*. 2020 Apr 17;126(12). [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134> doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
30. Lüscher TF. The saga continues: is COVID-19 a cardiopulmonary disease? [Internet]. *European Heart Journal*. 2020 Jun 7;41(22):2041–4. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314074/> doi: 10.1093/eurheartj/ehaa502
31. Ruilope LM, Tamargo J, Ruiz-Hurtado G. Renin-angiotensin system inhibitors in the COVID-19 pandemic: consequences of antihypertensive drugs. [Internet]. *European Heart Journal*. 2020 Jun 4;41(22):2067–9. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/22/2067/5851433> doi: 10.1093/eurheartj/ehaa487
32. Lei C, Fu W, Qian K, Li T, Zhang S, Ding M, Hu S. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig. [Internet]. 2020 Feb 2. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.01.929976v2> doi: 10.1101/2020.02.01.929976
33. Tada T, Fan C, Chen JS, Kaur R, Stapleford KA, Gristick H, et al. An ACE2 Microbody Containing a Single Immunoglobulin Fc Domain Is a Potent Inhibitor of SARS-CoV-2. [Internet]. *Cell Reports*. 2020 Dec;33(12):108528. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326798/> doi:10.1016/j.celrep.2020.108528
34. Felice C, Nardin C, Di Tanna GL, Grossi U, Bernardi E, Scialfaferri L, et al. Use of RAAS Inhibitors and Risk of Clinical Deterioration in COVID-19: Results From an Italian Cohort of 133 Hypertensives. [Internet]. *American Journal of Hypertension*. 2020 Jun 8. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article/33/10/944/5854703> doi: 10.1093/ajh/hpaa096
35. Cannata F, Chiarito M, Reimers B, Azzolini E, Ferrante G, My I, et al. Continuation versus discontinuation of ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in COVID-19: effects on blood pressure control and mortality. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. [cited 2021 Aug 7]. 2020 Nov;6(6):412–4. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/6/6/412/5851727?login=true> doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa056
36. Huang Z, Cao J, Yao Y, Jin X, Luo Z, Xue Y, et al. The effect of RAS blockers on the clinical characteristics of COVID-19 patients with hypertension. [Internet]. [published correction appears in *Annals of Translational Medicine*]. [cited 2022 Jan 31]. 2020 Apr;8(7):430–0. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/39307/htm> doi: 10.21037/atm.2020.03.229
37. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, Rowan K, Aveyard P, Pavord ID, Watkinson PJ. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. [Internet]. *Heart*. 2020 Oct;106(19):1503–1511. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://heart.bmj.com/content/106/19/1503> doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393
38. Amat-Santos IJ, Santos-Martinez S, López-Otero D, Nombela-Franco L, Gutiérrez-Ibanes E, Del Valle R, Muñoz-García E, Jiménez-Díaz VA, Regueiro A, González-Ferreiro R, Benito T, Sanmartín-Pena XC, Catalá P, Rodríguez-Gabella T, Delgado-Arana JR, Carrasco-Moraleja M, Ibañez B, San Román JA. Ramipril in High-Risk Patients With COVID-19. [Internet]. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 21;76(3):268–276. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510972035395X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.040
39. Baral R, Tsampasian V, Debski M, Moran B, Garg P, Clark A, Vassiliou VS. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. [Internet]. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e213594. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33787911/> doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
40. REBEC. Plataforma Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos [Internet]. [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://ensaiosclinicos.gov.br/>
41. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Plataforma Ministério da Saúde [Internet]. Brasília; 2020 [cited 2022 Jan 31]. Available from: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretriz-s-covid-v2-9-4.pdf>

Contribuições:

Costa e Silva Filho, A. e Santos da Silva, G.O – ideia inicial da pesquisa, contribuição substancial no esboço do estudo; participação na redação da versão preliminar; participação na revisão e aprovação da versão final;

Gouveia Filho, L.F.F - contribuição substancial na interpretação dos dados; participação na revisão e aprovação da versão final, responsável pela revisão da área da cardiologia.

Vianna, P.V.C - contribuição substancial no esboço do estudo; participação na redação da versão preliminar; revisão e aprovação da versão final; responsável pela exatidão ou integridade de qualquer parte do estudo.

Este trabalho foi financiado pelos autores e desenvolvido a partir de uma disciplina acadêmica.

Agradecemos à professora Estela Costa pela revisão do artigo nos aspectos das ciências básicas, quando docente da Universidade Anhembi Morumbi, Curso de Medicina, São José dos Campos, SP.

Autor Correspondente:

Paula Vilhena Carnevale Vianna
paula.cvianna@anhembi.br

Editor:

Ada Clarice Gastaldi

Recebido: 01/04/2022

Aprovado: 03/10/2022