

O uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona em pacientes hipertensos com COVID-19

The use of renin angiotensin aldosterone system inhibitors in hypertensive patients with COVID-19

El uso de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes hipertensos con COVID-19

Mariana Soares Vieira^{1*}, Ana Laura Soares Vieira², Ana Cristina Arruda Rezende¹, Júlia Cristine Resende Pereira¹, Mariana Isabel Alvim Costa¹, Antônio Augusto de Almeida Nogueira³, Gabrielly Paula Santos¹, Flávia Ferreira Ribeiro¹, Lorena Fernandes Maia⁴.

RESUMO

Objetivo: Destacar e revisar os principais aspectos relacionados à infecção pela Covid-19 e a manutenção ou interrupção do tratamento de pacientes hipertensos em uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA). **Revisão bibliográfica:** A Covid-19 é uma doença infecciosa e possui diversas de manifestações clínicas, principalmente devido à expressão da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2). Alguns fármacos atuam diretamente nos receptores dessa enzima, como os IECA e os BRA, que atuam no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) controlando os níveis pressóricos. Tais medicamentos aumentam a expressão da ECA2, favorecendo a via da angiotensina 1-7, diminuindo a pressão sanguínea, inflamação e fibrose. Pessoas hipertensas em uso do IECA/BRA têm essa via favorecida. **Considerações finais:** Os medicamentos anti-hipertensivos IECA/BRA diminuem a ação da angiotensina II e aumentam a expressão da ECA2, evidenciando-se a hipótese dos potenciais efeitos benéficos aos pacientes com COVID-19, através da diminuição da carga viral de pacientes internados, e da melhora do prognóstico do quadro.

Palavras-chave: COVID-19, Infecções por coronavírus, Hipertensão, Bloqueador do receptor tipo 1 de angiotensina II, Inibidores da enzima conversora de angiotensina.

ABSTRACT

Objective: To highlight and review the main aspects related to Covid-19 infection and the maintenance or interruption of treatment of hypertensive patients using Angiotensin-Converter Enzyme Inhibitors (ACEI) and Blockers of Angiotensin Receptor (BRA) **Bibliographic review:** The Covid-19 is a disease of infectious and it has a diversity of clinical manifestations, mainly, due to the expression of the Angiotensin II-Converter Enzyme (ACE 2). Some medicines act directly on the enzyme receptors, such as ACEI and BRA that act on the Renine-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), controlling blood pressure levels. These drugs increase the expression of ACE2, favoring the angiotensin pathway 1-7, decreasing blood pressure, inflammation and fibrosis. Hypertensive people using IECA/BRA have favor this route favored. **Final considerations:** ACEI/BRA antihypertensive drugs decrease the action of angiotensin II and increase the expression of ACE2, evidencing the hypothesis of potential beneficial effects to patients with COVID-19, through the reduction of viral load of hospitalized patients, and the improvement of the prognosis.

Keywords: COVID-19, Coronavirus infections, Hypertension, Angiotensin II type 1 receptor blockers, Angiotensin-converting enzyme inhibitors.

¹ Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte - MG. *E-mail: marisoaresv16@gmail.com

² Centro Universitário de Belo Horizonte (Uni-Bh), Belo Horizonte - MG.

³ Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte - MG.

⁴ Hospital Alberto Cavalcanti - FHEMIG, Belo Horizonte - MG.

RESUMEN

Objetivo: Destacar y revisar los principales aspectos relacionados con la infección por Covid-19 y el mantenimiento o interrupción del tratamiento de pacientes hipertensos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA). **Revisión bibliográfica:** Covid-19 es una enfermedad infecciosa y tiene una gama de manifestaciones clínicas, principalmente debido a la expresión de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA 2). Algunos fármacos actúan directamente sobre los receptores de esta enzima, como los IECA y los BRA que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), controlando los niveles de presión arterial. Dichos fármacos aumentan la expresión de ECA2, favoreciendo la vía de la angiotensina 1-7, disminuyendo la presión arterial, la inflamación y la fibrosis. Las personas hipertensas que utilizan IECA / BRA prefieren esta vía. **Consideraciones finales:** Los antihipertensivos IECA/BRA disminuyen la acción de la angiotensina II y aumentan la expresión de ECA2, evidenciando la hipótesis de los potenciales efectos beneficiosos para los pacientes con COVID-19, al disminuir la carga viral de los pacientes hospitalizados y mejorar el pronóstico de la condición.

Palabras clave: COVID-19, Infecciones por coronavirus, Hipertensión, Bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo novo coronavírus, intitulado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), foi documentada em dezembro de 2019 na província de Wuhan na China. Em 30 janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou uma emergência em saúde pública de relevância internacional, e em 11 de março de 2020 foi declarada pandemia pelo novo coronavírus (COVID-19) (TADIC M, et al., 2020; SOUSA TH, et al., 2020; CHEN ZM, et al., 2020).

Por ser uma doença infecciosa, entende-se que a intensidade de sua manifestação clínica ocorre em decorrência de vários fatores como os ambientais, a carga viral e susceptibilidade imunológica do hospedeiro. Dessa maneira, uma parcela da população apresenta sintomas leves, recuperando-se em torno de uma ou duas semanas. Essa apresentação de menor gravidade foi vista principalmente em pacientes mais jovens e levantou hipóteses como a diferença nos padrões de imunidade entre as faixas etárias. Observou-se que crianças demonstram uma resposta imunológica celular mais eficaz, sendo os adultos mais vulneráveis por manifestarem respostas imunológicas desequilibradas com atividade reduzida de células T, respostas de interferon (IFN) 1 mais fracas, o que facilita a entrada do vírus na célula e consequente infectividade viral, além de tempestade de citocinas associada a pior prognóstico (SUN P, et al., 2020; CHEN J, et al., 2020; MORATTO D, et al., 2020).

Particularmente os idosos, em especial os que apresentam comorbidades, possuem maiores riscos de complicações. Dados divulgados no relatório do Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China, em fevereiro de 2020, cerca de 80% das mortes ocorreram em adultos com 60 anos ou mais em amostra com 44.672 indivíduos que testaram positivo COVID-19 (WU Z, et al., 2020). Além disso, estimou-se a letalidade pela COVID-19 em torno de 2,84% com proporção de óbitos em homens para mulheres de 3.25:1 e idade média de mortes de 75 anos (WANG W, et al., 2020).

No entanto, a principal hipótese para as diferentes manifestações de gravidade relaciona-se com a expressão da Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA 2) nas células epiteliais alveolares, o principal receptor de entrada do SARS-CoV-2. Como na infância os pulmões ainda estão em desenvolvimento, a expressão dessa enzima encontra-se reduzida podendo corresponder a um fator protetor para doença grave. Somando-se a isso, a maturidade e a funcionalidade de tal componente extracelular encontram-se reduzidas em crianças (SAFADI MAP, 2020).

A diferença de projeção desses receptores também é observada entre os sexos e etnias, sendo que homens e asiáticos possuem mais ECA2 em suas células alveolares em comparação às mulheres e outras etnias, respectivamente, o que poderia explicar piores desfechos nesses grupos (SUN P, et al., 2020).

Alguns fármacos atuam diretamente nesses receptores merecendo destaque aqueles utilizados no controle da pressão arterial como os Inibidores da Enzima Conversora De Angiotensina (IECA) e de Bloqueadores dos Receptores De Angiotensina (BRA) que agem diretamente sobre o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), regulando os níveis pressóricos. O IECA inibe a formação de angiotensina II sendo que esta levaria a ativação do sistema simpático, vasoconstrição, retenção hídrica e renal de sódio. O BRA bloqueia os receptores AT1 da angiotensina II que também leva a vasoconstrição e retenção hídrica (MALACHIAS MVB, et al., 2016).

Diante disso, houve um temor de que os usuários de tais medicamentos pudessem apresentar a ECA 2 mais disponível, facilitando assim a infectividade viral e predispondo a formas mais graves. Sendo assim, essa revisão narrativa teve como objetivo destacar e revisar os principais aspectos relacionados à infecção pelo Covid-19 e discutir sobre tratamento de pacientes hipertensos em uso de IECA e BRA, a fim de auxiliar na melhor conduta e manejo de tais pacientes.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia da COVID-19

O SARS-Cov-2 é um vírus de RNA de fita simples. Pertence à família Coronaviridae, possui na sua constituição proteínas que são essenciais tanto para a sua infectividade quanto para a sua replicação. A proteína E está presente em seu envelope viral e a proteína M em sua membrana e ambas auxiliam tanto na formação do envelope viral quanto no processo de replicação e brotamento do vírus (SOUSA MRN, et al., 2020; BRANDÃO SCS, et al., 2020).

A glicoproteína S é uma espícula presente no revestimento do SARS-Cov-2 que auxilia o vírus em seu ciclo direcionando-o até a célula-alvo. Além disso ela propicia a penetração do vírus na célula por meio da ligação ao receptor celular e da fusão do seu envelope com a membrana celular, ou seja, a glicoproteína S se liga ao receptor da ECA2 infectando as células (SOUSA MRN, et al., 2020; BRANDÃO SCS, et al., 2020). Porém, para ocorrer a entrada efetiva na célula é necessário a presença da serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2) que está presente na célula hospedeira, e tem como função clivar o receptor da ECA2, clivando em duas subunidades S1 e S2 (CASEY A, et al., 2020).

As principais células-alvo do vírus situam-se no epitélio nasal e brônquico. Os pneumócitos ao serem infectados levam uma resposta inflamatória onde linfócitos T, monócitos e neutrófilos são recrutados. Assim, há uma resposta imunológica exacerbada com aumento expressivo de citocinas como as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6), além do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), causando citotoxicidade direta e apoptose, dificultando a linfopoiese, o que justifica a linfopenia de células T (GUPTA A, et al., 2020; WIERSINGA WJ, et al., 2020).

Dessa forma, a infecção pelo coronavírus acarreta aumento da atividade de angiotensina II resultando em uma resposta imune inflamatória sistêmica, podendo levar a muitos resultados adversos para os pacientes, incluindo fibrose intersticial, hipertrofia miocárdica, fibrose endotelial e aumento da inflamação (CASEY A, et al., 2020).

Hipertensão Arterial Sistêmica

Primeiramente, é essencial entender como as funções regulatórias do endotélio interferem na gênese da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). É importante destacar que o endotélio normal produz substâncias que possibilitam a regulação de aspectos como a fluidez do sangue, tônus vascular, angiogênese e o fluxo de células sanguíneas, estabelecendo efeitos como a anticoagulação, a vasodilatação e anti-inflamatório. Dessa forma, alterações do tecido em questão podem levar a um desequilíbrio da homeostase corporal e, conseqüentemente, condições patológicas como a HAS (KISELEVA RY, et al., 2018).

Observa-se com a liberação do óxido nítrico, substância vasodilatadora pelo endotélio, que há uma diminuição dos tônus vasculares, fator que resulta na diminuição da resistência vascular periférica (RVP). Outra substância liberada pelo endotélio é a prostaglandina H2 (PGH2) vasodilatadora, a qual é um metabólito

endotelial derivado do ácido araquidônico, que também provoca uma diminuição nos tónus vascular e conseqüentemente na RVP. Ocorre também síntese de endotelina, como a ET1, que atua em receptores específicos, como os do subtipo ETA. Essa interação leva a uma cascata de eventos que se inicia pela ativação da fosfolipase C, o que leva a clivagem do fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato na membrana celular. A partir disso, obtém-se o diacilglicero (DAG) e trifosfato de inosil (IP3). Esse IP3, ativa os canais de cálcio dependentes de voltagem. Logo, ocorre um aumento do influxo de cálcio, o qual contribui para a contração da musculatura lisa vascular, aumentando a RVP (NUNES DO, 2018).

Assim, se ocorre uma desregulação pode ocorrer um aumento nos tónus vasculares e por conseqüência, da RVP, sendo esse mecanismo responsável pelo aumento da pressão arterial (PA). Nessa mesma linha, destaca-se também o aumento da concentração de angiotensina II, substância que contribui para a permanência da hipertensão arterial, sendo essa ocorrência uma conseqüência da ativação do SRAA. A angiotensina II se liga ao seu receptor AT1, o que ativa como dito anteriormente ações vasoconstritoras, pró inflamatórias e pró-oxidantes. Entretanto, há outra via que pode ser ativada no SRAA, sendo essa a conversão da angiotensina I em angiotensina 1-7 através da ECA2. Uma vez sintetizada a angiotensina 1-7, que é um heptapeptídeo vasoativo, será capaz de se conectar com o receptor Mas, o que ativará respostas antagonistas a ações da angiotensina II (SILVA TF, et al., 2019).

Nota-se que a angiotensina 1-7, possui várias funções como vasodilatação periférica e coronariana. Além disso, causa vasodilatação no túbulo renal e contrabalança os efeitos da ativação do receptor AT1 em muitas doenças renais, tais como fibrose tubulointersticial, nefropatia diabética e glomerulonefrite assim realiza efeito sobre a reabsorção tubular proximal do sódio, aumenta a reabsorção de água nos túbulos distais e coletores, aumenta a produção de óxido nítrico que por sua vez neutraliza os efeitos da via do receptor I da ECA (AT1). (CALZERRA NTM, et al., 2018; WATANABE IKM e CASARINI DE, 2015).

IECA e BRA x SARS-CoV 2 x ECA 2

O IECA e o BRA aumentam a expressão da ECA2, diminuindo a pressão sanguínea, inflamação e fibrose, logo as pessoas hipertensas que fazem o uso do IECA e BRA têm essa via favorecida, bloqueando a via da enzima conversora de angiotensina I e como conseqüência a síntese de angiotensina II.

Já os hipertensos que não fazem uso de nenhuma medicação tendem a seguir na direção da via da ECA, favorecendo o aumento da pressão sanguínea, inflamação e fibrose. Essas pessoas que possuem hipertensão e não fazem terapia medicamentosa tendem a ter maiores concentrações de angiotensina II. Em vista disso, quando associada com a COVID-19, há uma diminuição importante da expressão da ECA2 o que acaba por aumentar ainda mais a concentração de angiotensina II, propiciando dessa forma a progressão de fibrose, lesão pulmonar aguda e ação inflamatória (SOUTH A, et al., 2020).

Dessa maneira, sabe-se que um dos determinantes da gravidade da doença é a resposta imune do indivíduo à infecção, assim a capacidade dos medicamentos IECA e BRA de aumentarem a expressão de angiotensina 1-7, favorecendo a regressão da inflamação tem sido sugerida para alívio de sintomas por alguns grupos (MEILE S, et al., 2020).

O uso do antagonista do receptor AT1 implica em diminuição da internalização da ECA2, o que também evidenciou efeito benéfico em pacientes com COVID-19. De acordo com pesquisa publicada, a redução da interação ECA2-AT1R pode prevenir a entrada do vírus. Dessa forma, o uso de losartana e telmisartan pode ser considerado uma terapia provisória para pacientes com COVID-19 antes do desenvolvimento de sintomas respiratórios, já que ainda não há conhecimentos suficientes que comprovem seu uso para diminuir os sintomas da insuficiência respiratória (SANCHIS-GOMAR F, et al., 2020).

Comparando-se o uso de IECA ou BRA para pacientes com COVID-19, o uso de BRA demonstrou ser mais favorável devido a menos eventos adversos, angioedema e tosse pelo IECA. Alguns modelos experimentais em animais, favoreceram a hipótese de que o uso do BRA pode ser considerado melhor no manejo em pacientes com COVID-19. Os resultados encontrados foram de um aumento considerável das proteínas da ECA 2 nos tecidos, por meio de uma maior expressão do seu RNA mensageiro (SANCHIS-GOMAR F, et al., 2020; VADUGANATHAN M, et al., 2020).

Em contrapartida, o uso do IECA não afeta diretamente a ação da ECA II, mas também não houve relatos do aumento da sua concentração com o uso do medicamento. É importante ressaltar que os medicamentos não possuem o mesmo efeito sobre a angiotensina II, ou seja, o nível de ECA 2 e a sua atividade no organismo depende de qual medicamento será usado. Apesar de muitos estudos estarem sendo feitos para utilizá-los como tratamento para a COVID-19, ainda não são consistentes. Porém, nos hipertensos que fazem uso prévio como terapia, ao se infectarem com o vírus, a sua continuação deve ser encorajada, pois sua descontinuação pode levar a desfechos negativos (SANCHIS-GOMAR F, et al., 2020; VADUGANATHAN M, et al., 2020).

Entretanto, um outro estudo mostrou que hipertensos infectados pelo SARS-CoV-2, e que faziam uso somente de BRA, sem IECA, gastaram mais tempo para eliminar o vírus do organismo. O grupo que utilizava IECA não obteve uma demora significativa para a depuração viral quando comparados com pacientes saudáveis com COVID-19, mas entre os consumidores exclusivos de BRA, a inclinação do clearance da carga viral dependente do tempo foi mais plana. O tratamento com IECA faz uma regulação positiva para genes que seriam reguladores negativos do sistema imune, enquanto o tratamento com BRA foi capaz de estimular maior ação de genes que induzem inflamação no organismo, como por exemplo, recrutamento de neutrófilos, macrófagos e monócitos (TRUMP S, et al., 2021).

Além disso, em um estudo sobre os genes da ECA 2 e TMPRSS2, publicado recentemente, identificou que variações genéticas também podem contribuir para as diferenças na suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e para a gravidade da doença. Tal estudo sugere que alguns grupos apresentaram variações genéticas associadas a hipertensão, inflamação crônica e trombocitopenia e são majoritariamente observados nos piores desfechos associados a COVID-19 (MAYA E, et al., 2020).

Uma pesquisa realizada pelo *The Central European Journal of Medicine* mostrou que o surgimento de cepas mais contagiosas está associado a mutações no ectodomínio chamado de RBD, presente no pico da subunidade S1 da proteína S do SARS-CoV-2. A mutação que ocorre no RBD favorece maior afinidade do vírus com a ECA2, pois aumenta o número de ligações de hidrogênio entre a proteína S e os receptores da célula hospedeira. O mutante N501Y emergido no Reino Unido por exemplo, foi capaz de formar de 12 a 13 ligações de hidrogênio com a ECA2, em contrapartida da variante original que forma apenas de 5 a 6 ligações. Dessa forma, é possível perceber que o aumento de infecções pelas novas cepas é um perigo crescente para todos, e principalmente para a população hipertensa (NINGOBAM SS, et al., 2021).

Evidências do uso de IECA/BRA

Em Wuhan, foi realizado um estudo com pacientes que faziam uso de IECA/BRA comparados a grupo que tratava com outra classe de anti-hipertensivo infectados por COVID-19. Observou-se que aqueles que usavam IECA/BRA tiveram uma redução tanto da proteína C reativa de alta sensibilidade, quanto nos níveis do biomarcador procalcitonina (PCT), que são parâmetros inflamatórios elevados nos casos graves. O estudo concluiu que o uso de IECA/BRA não se caracteriza como risco adicional para infecção por COVID-19 quando comparado aos usuários de outros anti-hipertensivos (YANG G, et al., 2020).

Outra publicação aponta para o uso de inibidores do SRAA como fator protetor em pacientes infectados pelo vírus da COVID-19. Grupo de 46 pacientes que faziam tratamento prévio com BRA apresentaram baixo risco para COVID-19 grave em comparação aos pacientes que não utilizavam qualquer tipo de medicamento (REYNOLDS H, et al., 2020). Visto também que o risco de mortalidade por COVID-19 em hipertensos foi significativamente menor nos usuários de IECA/BRA comparado aqueles que não os receberam, com baixa incidência de choque séptico e coagulação intravascular disseminada (CIVD) no primeiro grupo (ZHANG P, et al., 2020).

Além do mais, diferente pesquisa reforça essa teoria, pois foi observado um aumento repentino na PA de pacientes com COVID-19 que tiveram a terapêutica farmacológica do tratamento da HAS modificada, através da retirada de IECA/BRA. Nesses pacientes, houve um aumento do risco cardiovascular, em função da desregulação do eixo fisiológico de controle da PA, além do aumento do estresse miocárdio, lesão distal, cardiomiopatia e nefropatia. Destaca-se que essa doença é grave em pacientes com doenças cardiovasculares prévias, principalmente naqueles sem tratamento adequado (VADUGANATHAN M, et al., 2020).

Soma-se a isso, o fato de que os IECAS são nefroprotetores e cardioprotetores, o que justifica a descompensação clínica desses sistemas, nos pacientes de alto risco, com a retirada do medicamento. Dessa forma, mudar o anti-hipertensivo do paciente pode ser desafiador ao colocá-lo em situação de risco, mesmo que em períodos de curta duração de instabilidade da PA (VADUGANATHAN M, et al., 2020).

Os medicamentos anti-hipertensivos BRA/IECA diminuem a ação da angiotensina II e aumentam de duas a cinco vezes a expressão da ECA2, levando a potenciais efeitos benéficos aos pacientes com COVID-19. Isto se justifica pelo desvio da cascata do SRAA para a via benéfica aumentando os níveis de angiotensina 1-7. Notado que o uso de IECA/BRA associou-se a pacientes com menor carga viral e melhora do prognóstico do paciente, por meio da redução do estímulo inflamatório, principalmente da concentração da IL-6, e aumento do valor das células T CD3 + e CD8 + (MENG J, et al., 2020).

Somando-se a isso, um ensaio clínico randomizado realizado no Brasil pesquisou se a continuação e a descontinuação do uso de IECA/BRA afetariam o número de dias no qual o paciente permaneceria vivo ou fora do hospital. Pacientes foram divididos em grupos semelhantes. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa entre a continuação e a descontinuação dos inibidores do SRAA, tanto no desfecho primário como nos secundários, que incluíam morte, eventos cardiovasculares e progressão da COVID-19. Apesar da conclusão final, o mesmo estudo ainda corrobora que o uso de IECA/BRA pode trazer benefícios para os pacientes infectados devido ao aumento da produção da angiotensina 1-7, como discutido anteriormente, e também da angiotensina 1-9 (LOPES RD, et al., 2021).

Ademais, um estudo observacional com 921 pacientes admitidos com COVID-19, no Hospital General Universitario Ciudad Real, comparou-se desfechos entre hipertensos em uso de IECA ou BRA e aqueles em uso de outras medicações. Evidenciou-se que o tratamento com IECA ou BRA em nível ambulatorial e durante a hospitalização não interferiu na mortalidade e nem mesmo na necessidade de ventilação invasiva durante o manejo desses pacientes. Além disso, notou-se que o uso prévio de IECA ou BRA não exerceu efeito negativo na mortalidade decorrente de qualquer causa ou na necessidade de ventilação mecânica invasiva, entretanto observou-se um menor risco para o desenvolvimento da combinação desses desfechos (RIO JMD, et al., 2020).

Uma coorte realizada por meio de registros eletrônicos de saúde dos EUA e da Espanha, com a inclusão de 1.355.349 pacientes, em que 363.785 pacientes com hipertensão estavam em monoterapia com IECA ou BRA, notou-se que não houve aumento de risco clinicamente significativo do diagnóstico, admissão hospitalar ou complicações subsequentes por COVID-19, associados ao uso dessas medicações. Além disso, a meta-análise do estudo observou que indivíduos em uso de terapia combinada com IECA apresentaram menor risco de diagnóstico de COVID-19 quando comparados com aqueles em monoterapia com BRA, entretanto essa diferença não foi identificada em relação à internação hospitalar ou ocorrência de complicações, o que pode sugerir um viés (MORALES DR, et al., 2021).

Apesar de grande parte dos estudos confirmarem os benefícios da continuação do uso de IECA/BRA em pacientes que desenvolveram COVID-19, uma coorte realizada na Arábia Saudita questiona essa ideia. Os resultados da pesquisa sugerem que a utilização de IECA/BRA pode levar a maior gravidade no adoecimento de seus usuários, devido a maior demanda por ventilação e cuidados intensivos. No entanto, resultados como esse são contestáveis, tendo em vista que os pacientes envolvidos e que usufruem dessa medicação, usualmente são hipertensos e/ou diabéticos e/ou portadores de disfunção renal, ou seja, pacientes com comorbidades e, assim, mais vulneráveis a piores desfechos e a quadros de descompensação por infecções (AHMED A, et al., 2021)

Nessa mesma linha, destaca-se outro estudo que apontou a possibilidade do uso de IECA e BRA aumentar a suscetibilidade do paciente a ter a doença COVID-19 ou mesmo possuir um quadro clínico mais severo. Com isso seria necessário a suspeição das drogas em casos suspeitos. Entretanto, foram feitos estudos em animais que sugerem uma investigação mais profunda em relação às consequências da supra regulação do receptor de ECA2. Além disso, destaca-se que os efeitos antiinflamatórios protetores de ECA2 e angiotensina 1-7 foram evidentes nesses estudos feitos em modelos de lesão pulmonar em animais, e aqueles que envolvem miócitos cardíacos, em parte devido ao seu papel na regulação da contratilidade cardíaca e genes cardíacos induzidos por hipóxia (ELABD R, et al., 2021).

Dessa forma, a hipótese que alguns estudiosos levantaram de que indivíduos tratados com drogas como IECA ou BRA, que aumentam ECA2, teriam maior risco de infecção COVID-19 grave é divergente das diversas evidências científicas descritas nos estudos. Tal divergência consiste no fato de que ao aumentar a ACE2, ocorre um predomínio da ação vasodilatadora, antiinflamatória, anti proliferativa e antifibrótica proporcionada pelos antagonistas do SRAA. Assim, essas drogas podem proteger ao invés de prejudicar o sistema respiratório do indivíduo durante a COVID-19 (ROSSI GP, et al., 2020; AHMED A, et al., 2021).

Ressalta-se que organizações no âmbito da saúde como a American Heart Association e International Society of Hypertension não recomendam a descontinuação do uso de IECA ou BRA, pois ainda não há dados clínicos que comprovam uma piora do prognóstico. Em consonância, a suspensão desses medicamentos pode ocasionar a descompensação de pacientes com doenças preexistentes graves, como a insuficiência cardíaca, os quais ficariam mais vulneráveis aos impactos da COVID 19. A presente revisão bibliográfica corrobora com esse alerta (VADUGANATHAN, et al., 2020; ZHANG P, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que novos desafios vêm se impondo e o conhecimento do comportamento viral torna-se extremamente importante, ainda mais com surgimento de novas variantes e a necessidade de modular a resposta inflamatória dos infectados que inegavelmente leva a consequências catastróficas. Por hora, considera-se recomendável e prudente a manutenção de IECA e BRA nos usuários de tais classes de medicamentos objetivando controle pressórico adequado e a modulação benéfica do SRAA. Até o momento não há um tratamento específico para COVID-19, portanto medicamentos que venham contribuir a modular o sistema imune de forma favorável é extremamente desejável.

REFERÊNCIAS

1. AHMED A, et al. Severity of COVID-19 infection in ACEI/ARB users in specialty hospitals: A retrospective cohort study. *Journal of Infection and Public Health*, 2021; 14:726-733.
2. BRANDÃO SCS, et al. Covid-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação. 2020; 70.
3. CALZERRA NTM, et al. Physiological aspects of angiotensin II-dependent hypertension: an overview. *Acta Brasiliensis*, 2018; 2: 69-73.
4. CASEY A, et al. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiological Genomics*, 2020; 52: 549–557.
5. CHEN J, et al. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes & Diseases*, 2020; 7: 535-541.
6. CHEN ZM, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University, 2020; 16: 240-246.
7. ELABD R, et al. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (ARB) Are Protective Against ICU Admission and Mortality for Patients With COVID-19 Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 226.
8. GOLPE R, et al. Risk of severe COVID-19 in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Medicina clínica*, 2020; 155: 488-490.
9. GUPTA A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 2020; 26: 1017–1032.
10. Kiseleva RY, et al. Targeting therapeutics to endothelium: are we there yet?. *Drug Deliv Transl Res*. 2018; 8: 883-902.
11. LOPES RD, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021; 325: 254–264.
12. MALACHIAS MVB, et al. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial: capítulo 1 - conceito, epidemiologia e prevenção primária. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2016; 107.
13. MAYA E, et al. Lack of Association Between Genetic Variants at *ACE2* and *TMPRSS2* Genes Involved in SARS-CoV-2 Infection and Human Quantitative Phenotypes. *Frontiers in genetics*, 2020; 11: 1-10.
14. MEILI S, et al. Os inibidores de RAS são uma das opções possíveis para o tratamento da nova pneumonia por coronavírus. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory*, 2020; 43: e014
15. MENG J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections*, 2020; 9: 757-760.
16. MORALES DR, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *The Lancet Digital Health*. 2021; 3: 98-114.

17. MORATTO D, et al. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T cell activation than infected adults. *European journal of Immunology*, 2020; 50: 1412-1414.
18. NINGOBAM SS, et al. Mutant strains of SARS-CoV-2 are more prone to infect obese patient: a review. *The Central European Journal of Medicine*, 2021; 133: 383- 392.
19. NUNES DO. Ácido linoléico reduz a reativação vascular e melhora a disfunção vascular de artérias mesentéricas de ratos hipertensos. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde. Vitória, 2018, p.132.
20. REYNOLDS H, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The new england journal of medicine*, 2020; 382: 2441-2448.
21. RIO JMD, et al. Comparative analysis between the use of renin–angiotensin system antagonists and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19 respiratory infection. *Elsevier*, 2020; 155: 473-481.
22. ROSSI GP, et al. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. *eLife*. 2020;9: e57278.
23. SAFADI MAP. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 2020; 96: 265-268.
24. SANCHIS-GOMAR F, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95:1222-1230.
25. SILVA TF, et al. O envolvimento do sistema Renina Angiotensina nas disfunções cardiovasculares e seus recursos farmacológicos. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 2019; 11: 181-196.
26. SOUSA MRN, et al. Pathogenesis and treatment prospects for Covid-19: a review. *Research, Society and Development*, 2020; 9: 1-14.
27. SOUTH A, et al. ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic. *Hypertension American Heart Association*, 2020; 76: 16–22.
28. SUN P, et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*. 2020; 92: 548-551.
29. TADIC M, et al. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological Research*, 2020; 158: 104906.
30. TRUMP S, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nature biotechnology*, 2021; 39: 705-716.
31. VADUGANATHAN M, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1653-1659.
32. WANG W et al. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*, 2020; 92: 441-447.
33. WATANABE IKM, CASARINI DE. Sistema renina angiotensina, novas evidências na fisiopatologia da hipertensão: importância para a prática clínica / Renin-angiotensin system, new evidence in the pathophysiology of hypertension: critical role for the clinical practice *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*; 2015; 25: 14-18.
34. WIERSINGA WJ, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 2020; 324: 782–793.
35. WU Z, MCGOOGAN JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; 323:1239–1242.
36. YANG G, et al. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension. *Hypertension American Heart Association*, 2020; 76: 51–58.
37. ZHANG P, 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. *Circulation Research* is published on behalf of the American Heart Association, 2020; 126: 1671–1681.