



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

ANNA LUIZA ALVES DE OLIVEIRA MIRANDA

LETÍCIA VIANA MARTINS BELTRÃO

**EFEITO PROTETOR DO USO DE BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE
ANGIOTENSINA 2 CONTRA DESFECHOS GRAVES DACOVID-19 EM
PACIENTES HIPERTENSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

BELÉM – PARÁ

2022

ANNA LUIZA ALVES DE OLIVEIRA MIRANDA

LETÍCIA VIANA MARTINS BELTRÃO

**EFEITO PROTETOR DO USO DE BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE
ANGIOTENSINA 2 CONTRA DESFECHOS GRAVES DACOVID-19 EM
PACIENTES HIPERTENSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM
METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitário do Estado do Pará –
CESUPA, como requisito parcial obrigatório
para conclusão da graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Eduardo Corrêa
Teixeira.

BELÉM – PARÁ

2022

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Miranda, Anna Luiza Alves de Oliveira.

Potencial efeito protetor do uso de bloqueadores de receptores de angiotensina 2 contra desfechos graves da COVID-19 em pacientes hipertensos: revisão sistemática com metanálise / Anna Luiza Alves de Oliveira Miranda, Letícia Viana Martins Beltrão; orientador Cláudio Eduardo Corrêa Teixeira. – 2022.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2022.

1. Angiotensina. 2. COVID-19 (Doença). I. Beltrão, Letícia Viana Martins. II. Teixeira, Cláudio Eduardo Corrêa, orient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Clélia, a qual sempre será o meu maior exemplo de mulher forte, independente e batalhadora, que sempre será a maior heroína da minha vida. A qual nunca mediu esforços para que eu pudesse alcançar meus sonhos, me ensinou a lutar por tudo que desejo conquistar, me deu apoio durante os momentos mais árduos e me ensinou a transformar as adversidades da vida em estímulo e força de vontade para buscar meus objetivos. Obrigada por batalhar pela minha felicidade e por todo o amor que a senhora demonstra diariamente. Isso, acima de tudo, é por nós duas.

Aos meus pais, José Vicente (*in memorium*) e Jeannot, que estiveram presentes em minha vida em momentos diferentes, mas sempre de forma complementar. Só tenho a agradecer por todo o esforço que fizeram para que eu pudesse alcançar meus sonhos, independente de qual fosse. Além disso, em especial ao meu padrasto, muito obrigada pelo suporte incondicional, por me acolher como filha quando mais precisei, pelos ensinamentos diários, conselhos e pelo carinho durante todos esses anos.

À minha pessoa e irmã, Letícia, que há 8 anos tenho a alegria de ter você ao meu lado para todos os momentos, que estava destinada a ser minha dupla desde 2017. Te agradeço por ser meu alicerce durante todos esses anos, se fazendo presente em todos os momentos, por todas as risadas, todos os choros e pelo apoio incondicional. Obrigada por toda a sua dedicação e perseverança enquanto trilhávamos mais essa jornada juntas. Hoje posso te dizer que estamos vivendo o sonho das adolescentes de 16 anos, que batalharam muito para que pudéssemos estar aqui. Nós conseguimos!

Ao meu melhor amigo e companheiro de vida, José Pedro, que se tornou meu maior suporte. O qual consegue transformar meus dias mais tristes em alegres com um gesto simples como um abraço. Sou muito grata por te ter ao meu lado, por seres meu maior incentivador e por sempre acreditar em mim. Tenho certeza de que juntos vamos conseguir alcançar todos os nossos sonhos. Te agradeço, também por ser minha ponte para família "Sousa", a qual me acolheu com muito amor e carinho me oferecendo suporte em todos os momentos. Muito obrigada, Aline, Ítalo, Luiza e Carol.

À minha família, em especial a minha avó Ruth, as minhas tias Maria Luiza, Ana Alvina, minhas primas Juliana, Luciana, Mariana e meus irmãos Oscar, Larissa e Lígia. Sou muito feliz por ser cercada de exemplos de mulheres incríveis, as quais

agradeço o suporte incondicional, amor, carinho, amizade, por acreditarem em mim e, principalmente, não me deixarem desistir nunca.

Aos meus colegas de curso em especial à Beatriz, Maria Eduarda, ao Fábio e Andrey que batalharam ao meu lado em todos os momentos da graduação. Os que fizeram esses anos serem os melhores da minha vida, deixando minha rotina árdua mais leve com nossas piadas, choros e seções de terapia em grupo em nossas caronas. Tenho certeza de que sempre vou lembrar desses 6 anos com muito saudosismo ao pensar em nossa rotina junto. Obrigada por serem meus irmãos durante essa caminhada, amo vocês.

Ao Prof. Dr. Cláudio Teixeira, sou grata pela confiança depositada em nossa pesquisa. Obrigado por sempre se fazer presente para indicar a direção correta que deveríamos seguir durante todo o processo. Agradeço a paciência, por todos os debates, pelas correções, pelo tempo que o senhor dedicou para a realização deste trabalho e por me mostrar o quanto o universo da pesquisa científica é gratificante.

A todos os mestres, preceptores e colaboradores do Centro Universitário do Estado do Pará. Agradeço a prestação de serviço excepcional e principalmente, por enxergar o ensino da prática médica com tamanha seriedade, a fim de formar médicos humanos que entendam sua missão perante a comunidade presando sempre a excelência em seus serviços. Tenho muito orgulho de chamar a instituição CESUPA de casa, pois os ensinamentos aqui aprendidos sempre farão parte de mim e da minha história.

Por fim, agradeço a Anna Luiza que desde nova sempre soube de seu potencial e escolheu a medicina como sua forma de se dedicar ao próximo. A qual se permitiu sonhar e não desistiu, mesmo com todas as adversidades. A que busca todos os dias estar cada vez mais próxima da excelência para atender seus pacientes da melhor forma. Obrigada por todas as escolhas que nos trouxeram até aqui.

Anna Luiza Alves de Oliveira Miranda

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Vanessa e Jair, pela dádiva da vida, pelo incansável esforço e abdicação durante uma vida inteira para sempre poderem nutrir os meus sonhos, por nunca deixarem nada me faltar, por me permitirem almejar o infinito e nunca limitar as minhas ambições. Vocês sempre lutaram pela minha felicidade e acreditaram em mim de forma incondicional. Essa conquista é nossa.

Aos meus avós, Maria Helena, Maria Benedita, Roberto, Jair (*in memorium*) e Raimundo (*in memorium*), por serem meus segundos pais e fonte intérmina de amor, colo, cuidado, proteção e bem-querer. Sempre darei o meu melhor para os deixarem orgulhosos. Vocês são eternamente meus anjos da guarda.

Ao Prof. Dr. Cláudio Teixeira, meu orientador de tantos trabalhos, por topar mais essa iniciativa comigo. Obrigada por toda a paciência, pelo compromisso, pelos ensinamentos que sempre levarei comigo e por todo o seu tempo que nos foi ofertado. É lindo ver sua paixão pela pesquisa e ser inspirada por ela.

À Anna Luiza, minha irmã de coração, com quem tenho a felicidade de partilhar a vida há quase oito anos e que estava predestinada a ser minha dupla de TCC desde 2017. Te agradeço por ter sido uma das minhas primeiras confidentes, por nossas sessões de choro e de risos, por todos os conselhos, por compartilhar uma jornada comigo desde que éramos crianças e pela perseverança e entrega exaustiva no desenvolvimento desse trabalho. Nós chegamos até aqui e tudo vai valer a pena.

Aos meus amigos, por dividirem seis anos de rotina comigo, pela parceria e pela intenção de serem ajuda em todas as atividades acadêmicas, pelas caronas e por fazerem dessa instituição uma segunda casa - quando não a primeira - e uma segunda família e, em especial, gostaria de agradecer à Camylla Rocha, minha melhor amiga e maior confidente, por ser uma das minhas maiores apoiadoras, por estar ao meu lado nos melhores e piores dias, pela força incondicional oferecida diariamente, por ser uma das maiores inspirações profissionais e, acima de tudo, por partilhar os sonhos de uma vida inteira comigo.

À todos os professores, preceptores e colaboradores do Centro Universitário do Estado do Pará, pela excelência no ensino e na prestação de serviços, por toda a paciência, pelo conhecimento repassado, pelo acolhimento incomparável, por abraçarem a missão de formarem adolescentes em adultos e pela dádiva de os termos

como nossos mestres. Os aprendizados aqui obtidos vão muito além da Medicina e sempre farão parte de mim e da minha jornada.

Finalmente, meu mais profundo agradecimento à Letícia de nove anos de idade, com quem essa jornada se iniciou durante as brincadeiras vestida de jaleco e aplicando injeções com a lapiseira, que sempre teve o ânimo para cuidar do próximo e que se permitiu sonhar com o dia em que seria médica. Te agradeço por ter sido tão forte mesmo com tão pouca idade, por não ter desistido nos piores dias e por ter nos trazido até aqui. Prometo sempre te cuidar, te honrar e nunca te esquecer, não importa o quão difícil o caminho se torne. E é com uma imensa felicidade que eu posso te dizer: nós conseguimos.

Letícia Viana Martins Beltrão

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

RESUMO

Introdução: vários são os registros na literatura que evidenciam a não associação entre o uso de anti-hipertensivos inibidores da ação de angiotensina II (ANGII) e a ocorrência de desfechos graves da COVID-19 em pacientes hipertensos, o que sugere que esses medicamentos potencialmente exercem um efeito protetivo. Entretanto, não há na literatura estudos que tenham investigado esse potencial considerando de modo isolado o efeito de diferentes classes desses anti-hipertensivos. **Objetivo:** analisar se o uso de inibidores de receptores tipo I de ANGII (BRA) é mais protetivo que o de inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA) contra desfechos críticos da COVID-19 em pacientes hipertensos. **Método:** realizou-se uma revisão sistemática com metanálise de efeito aleatório, obedecendo o modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), e utilizando as plataformas PubMed, Lilacs e Scielo para coleta de trabalhos. Doze de 122 estudos foram selecionados, totalizando 130.243 pacientes. Na análise de dados, considerou-se o tratamento com BRA como intervenção/exposição e o tratamento com iECA como controle/não-exposição. A estatística I^2 foi utilizada para medir a heterogeneidade entre os trabalhos selecionados. **Resultados:** os resultados mostram que, embora estatisticamente não seja possível comprovar a hipótese, as estatísticas-resumo mostram uma clara tendência de: maior admissão hospitalar de pacientes em uso de iECA (Desvio Médio Padronizado [DMP]: -0,16, intervalo de confiança de 95% [IC95%]: -0.34 a 0.01); maior número de internações em UTI de pacientes em uso de iECA (DMP: -0.28, IC95%: -0.63 a 0.06); maior número de óbitos de pacientes em uso de iECA (DMP: -0.15, IC95%: -0.39 a 0.08). Não foi possível associar óbitos concomitantes a eventos críticos com o uso de BRA ou iECA (DMP: -0.10, IC95%: -0.37 a 0.17). **Conclusão:** estatisticamente, não foi possível associar, de modo isolado, o uso dos anti-hipertensivos inibidores da ação de ANGII com o efeito protetivo contra desfechos graves relatado na literatura. Entretanto, foi possível observar uma tendência protetiva pelo uso de BRA.

Palavras-chave: COVID-19, Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II, Enzima Conversora de Angiotensina, Sistema Renina-Angiotensina.

ABSTRACT

Introduction: there are several records in the literature that show the non-association between the use of antihypertensive drugs that inhibit the action of angiotensin II (ANGII) and the occurrence of serious outcomes of COVID-19 in hypertensive patients, which suggests that these drugs potentially exert a protective effect. However, there are no studies in the literature that have investigated this potential considering in an isolated way the effect of different classes of these antihypertensive drugs. **Objective:** analyse if the use of ANGI type I receptor inhibitors (ARBs) is more protective than that of Angiotensin I Converting Enzyme (ACEi) inhibitors against critical COVID-19 outcomes in hypertensive patients. **Method:** a systematic review was carried out with a random effect meta-analysis, following the PRISMA model (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes), and using the PubMed, Lilacs and Scielo platforms to collect papers. Twelve of 122 studies were selected, totaling 130,243 patients. In the data analysis, treatment with ARB was considered as intervention/exposure and treatment with ACEi as control/non-exposure. The I² statistic was used to measure the heterogeneity among the selected works. **Results:** the results show that, although statistically it is not possible to prove the hypothesis, the summary statistics show a clear trend of: greater hospital admission of patients using ACEi (Standardized Mean Deviation [SMD]: -0.16, interval of 95%confidence [95%CI]: -0.34 to 0.01); higher number of ICU admissions of patients using ACEi (DMP: -0.28, 95%CI: -0.63 to 0.06); higher number of deaths of patients using ACE inhibitors (DMP: -0.15, 95%CI: -0.39 to 0.08). It was not possible to associate concomitant deaths with critical events with the use of ARBs or ACEIs (DMP: -0.10, 95%CI: -0.37 to 0.17). **Conclusion:** statistically, it was not possible to associate, in an isolated way, the use of antihypertensive drugs that inhibit the action of ANGI with the protective effect against serious outcomes reported in the literature. However, it was possible to observe a protective tendency for the use of ARBs.

Keywords: COVID-19, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, Angiotensin Converting Enzyme, Renin-Angiotensin System.

LISTA DE FIGURAS, FLUXOGRAMAS, TABELAS E GRÁFICOS

FIGURAS

- Figura 1** - Fisiologia do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona 16
- Figura 2** - Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 por meio da Enzima Conversora de Angiotensina 2 18
- Figura 3** - Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 por meio da ECA2 e sua influência na dinâmica do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona 19
- Figura 4** - Impacto do uso de iECAs na fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 e suas implicações na fisiologia do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona..... 21
- Figura 5** - Impacto do uso de BRAs na fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 e suas implicações na fisiologia do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona..... 21
- Figura 6** - Fases de inclusão e exclusão de artigos segundo a recomendação PRISMA..... 29

TABELAS

- Tabela 1** - Características dos estudos inclusos: autor, revista publicada, desenho do estudo, número de pacientes, idade média e sexo 30
- Tabela 2** - Dados dos estudos inclusos delimitando o número total de pacientes e separando o grupo controle (iECA) do grupo de exposição (BRA) de acordo com a quantidade de pacientes que sofreram desfechos negativos: internações em UTI, óbitos ou desfechos óbito/críticos 31

GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Heterogeneidade relacionada ao número de pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA 32
- Gráfico 2** - Análise das proporções quantitativas de pacientes hipertensos tratados com iECA (“não exposto”) ou BRA (“exposto”) que demandaram atendimento hospitalar 33
- Gráfico 3** - Heterogeneidade relacionada ao número de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA 34
- Gráfico 4** - Análise do número de pacientes infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA Internados em Unidades de Terapia Intensiva 35

Gráfico 5 - Heterogeneidade relacionada ao número de Óbitos de pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA 36

Gráfico 6 - Análise do número de óbitos de pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA 37

Gráfico 7 - Heterogeneidade relacionada ao número de pacientes críticos / Óbitos hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA..... 38

Gráfico 8 - Análise do número de pacientes críticos / Óbitos hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA..... 39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANGI – Angiotensina II

ANGII- Angiotensina I

AT1R - Receptores da angiotensina tipo 1

AT2R - Receptores da angiotensina tipo 1

BRA – Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina

COVID-19 - *Corona Virus Disease 19*

DCV – Doenças Cardiovasculares

DM – *Diabetes Mellitus*

DMP – Diferença Média Padrão

ECA1 - Enzima Conversora de Angiotensina 1

ECA2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

ER – Estatística Resumo

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IC – Intervalo de Confiança

iECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

MasR – Receptor Mas

PCR - Teste de Reação em Cadeia da Polimerase

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes*

SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

TABELAS	10
GRÁFICOS	10
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. Panorama global do COVID-19.....	14
1.2. O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	14
1.3. SARS-CoV-2: Fisiopatologia.....	16
1.4. Alterações do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e seu controle farmacológico	18
1.5. Anti-hipertensivos inibidores de ANGII: protetores contra desfechos graves em pacientes hipertensos com COVID-19?.....	18
2. OBJETIVO	22
2.1. Objetivo Geral.....	22
2.2. Objetivos Específicos.....	22
3. METODOLOGIA	23
3.1. Aspectos éticos.....	23
3.2. Tipo de estudo.....	23
3.3. Estratégia PICO para identificação de População, Intervenção, Controle e Desfecho de interesse.....	23
3.4. Estratégia de busca	24
3.5. Critérios de Inclusão e Exclusão	24
3.6. Análise de dados.....	25
4. RESULTADOS	28
4.1. Características dos estudos.....	29
4.2. Estimativa de efeito dos inibidores da ação de ANGII.....	30
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

1. INTRODUÇÃO

1.1. Panorama global do COVID-19

Em dezembro de 2019 em Wuhan, na província de Hubei, iniciou-se o surto causado pelo novo vírus de RNA denominado de SARS-CoV-2.¹ Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou uma pandemia de doença do Coronavírus 2019 (COVID-19). A rápida transmissão deste vírus chegou a atingir mais de 587 milhões pessoas, com aproximadamente 6,43 milhões de mortes em todos os continentes, colocando em risco a saúde global e prejudicando significativamente a economia mundial.²

O Brasil teve seu primeiro caso relatado em 26 de fevereiro de 2020, quando uma brasileira residente na China testou positivo em território brasileiro. Desde então, o número de casos de COVID-19 cresceu exponencialmente no Brasil, de modo que, até 10 de agosto de 2022, foram acumulados 34,1 milhões de casos e 681 mil mortes, segundo dados oficiais.³ No intuito de combater a pandemia no Brasil, o Governo Federal Brasileiro declarou em 20 de março de 2020 o Estado de Calamidade Pública,⁴ implementando uma série de medidas de promoção de distanciamento social e restrição de mobilidade. Apesar disso, o número de casos confirmados, de pacientes demandando terapia intensiva e de óbitos continuou a crescer.³

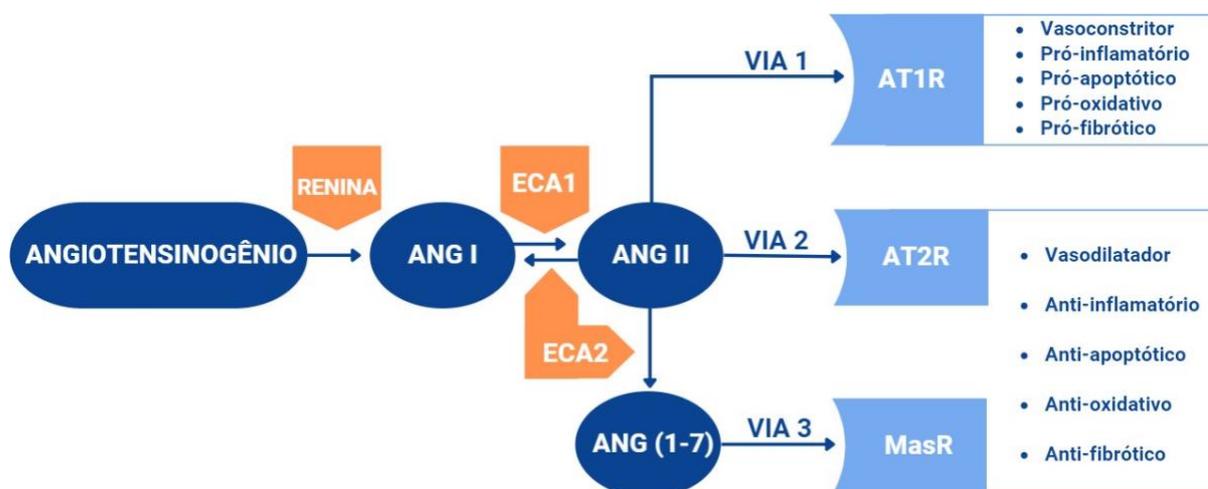
A análise de relatórios epidemiológicos mostrou que hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes (DM) são altamente prevalentes em pacientes infectados por SARS-CoV-2 e estão relacionadas ao desenvolvimento de sintomas graves.⁵ Destaca-se que essas condições são comumente associadas a um desequilíbrio no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).⁶

1.2. O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O SRAA é um sistema hormonal que controla a pressão arterial regulando o equilíbrio hidroeletrólítico e, conseqüentemente, a volemia. Fisiologicamente, a ativação deste sistema se inicia quando há redução da perfusão renal detectada pelas células justaglomerulares, localizadas nas arteríolas aferentes dos néfrons, que por esse estímulo liberam a enzima renina, a qual converte o angiotensinogênio

plasmático em angiotensina I (ANGI). A enzima conversora de angiotensina I (ECA1), ao converter a ANGI em angiotensina I (ANGII), garante que esta exerça seus efeitos, através de 3 vias principais⁷⁻¹⁴ (Figura 1):

Figura 1 – Fisiologia do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).



ANGI: angiotensina I; ANGII: angiotensina II; ANG (1-7): angiotensina (1-7); ECA1: enzima conversora da ANGI; ECA2: enzima conversora da ANGII; AT1R: receptor de ANGII tipo 1; AT2R: receptor de ANGII tipo 2; MasR: receptor Mas. Fonte: elaborado pelos autores.

Na via 1, a ANGII atua nos receptores de ANGII do tipo I (AT1R) mediando efeitos vasoconstritores, pró-inflamatórios e antidiuréticos, este último ocorre por meio da ação da Aldosterona nos rins. Vale notar que este receptor AT1R se encontra no endotélio de diversos órgãos, o que implica a ANGII na fisiopatologia de diversas doenças, como insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio, devido sua capacidade de induzir a disfunção endotelial gerando esclerose, remodelação vascular e aterosclerose. Na via 2, a ANGII atua nos receptores de ANGII do tipo 2 (AT2R), gerando vasodilatação, além de outras funções fisiológicas que corroboram com o mecanismo contra regulatório. Por fim, na via 3, a ECA2 transforma a ANGII em ANGI e Angiotensina 1-7 (ANG (1-7)), reduzindo a concentração plasmática livre de ANGII e, conseqüentemente, sua ação vasoconstritora e pró inflamatória. Por sua vez, a ANG (1-7) se liga ao receptor Mas (MasR), que promove vasodilatação e corrobora com o mecanismo contra regulatório.⁷⁻¹⁴

Assim, percebe-se que a enzima ECA2 atua como fator limitante da livre ação da ANGII sobre seus receptores AT1R, e deste modo previne vários dos efeitos deletérios potencialmente causados por essa ação livre, como mostra a Figura 1. Recentemente, descobriu-se que o SARS-CoV-2 se utiliza justamente da ECA2 para entrar em células humanas e promover sua patogênese.¹⁵

1.3. SARS-CoV-2: Fisiopatologia

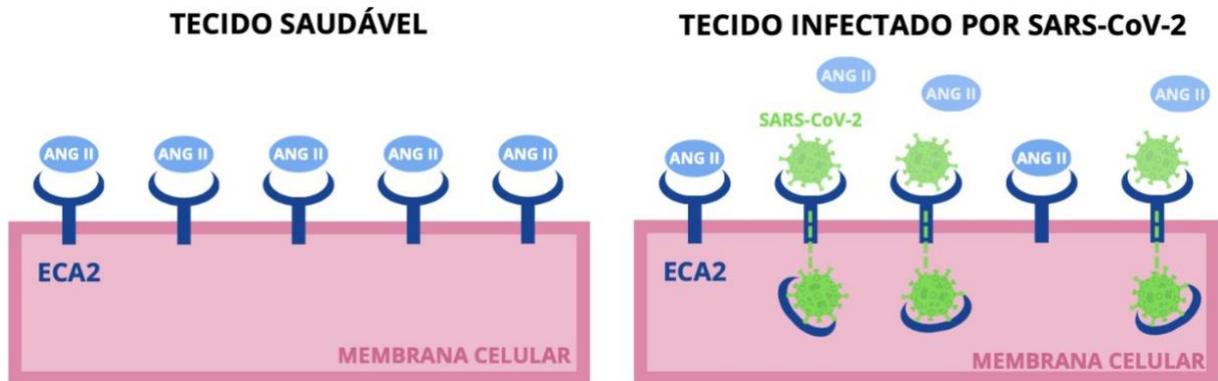
O SARS-CoV-2 apresenta uma alta virulência e se dissemina através de gotículas respiratórias, com um período de incubação de 1 a 14 dias nos hospedeiros. O genoma do SARS-CoV-2 codifica quatro principais proteínas estruturais: *spike*, *envelope*, *membrane* e *nucleocapsid*.^{16, 17} Destas, a proteína *spike* (S) é a mais relevante, pois sua ligação com a enzima ECA2 na membrana das células hospedeiras permite a infecção viral.¹⁸

A proteína *spike* tem 1.273 resíduos com uma distribuição principal de aminoácidos nas subunidades S1 e S2. A subunidade S1 compreende principalmente uma região N-terminal (14-305) seguida pelo S2, o domínio de ligação ao receptor¹⁹. Através da ligação da subunidade S1 da proteína *spike* à ECA2, ocorre a interação do SARS-CoV-2 com as células hospedeiras e, conseqüentemente, a infecção viral e sua patogênese. A ligação de alta afinidade entre a proteína *spike* e a ECA2 induz um rearranjo tridimensional na proteína *spike*, seguido pela divisão do sítio polibásico S1/S2 pela catepsina L protease.²⁰

A internalização viral mediada pela ECA2 na célula hospedeira é o estágio primário da infecção pelo SARS-CoV-2 (Figura 2), mas também requer a serina protease transmembrana tipo II (TMPRSS2) para a atividade da proteína *spike* viral.²¹ A susceptibilidade das células humanas à infecção por este vírus depende eventualmente do padrão de expressão da ECA2, o qual difere significativamente entre vários tecidos e órgãos.^{22, 23}

Além disso, corroborando com a essa ideia, Liu Y *et al.*²⁴ (2020) observaram que os níveis séricos de ANGII estão significativamente elevados em pacientes com COVID-19, possivelmente devido à redução de sua enzima degradadora (ECA2) devido sua ligação a proteína S e posterior internalização celular.²⁴

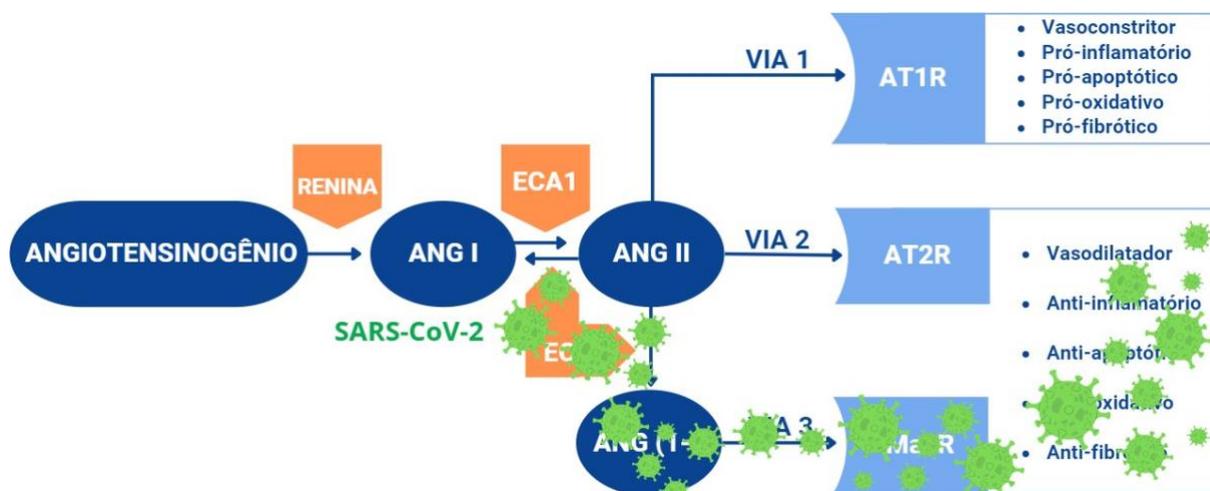
Figura 2 – Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 por meio da Enzima Conversora de Angiotensina 2.



ANGII: angiotensina II; ECA2: enzima conversora da ANGII. Fonte: elaborado pelos autores.

De fato, a expectativa é que a utilização da ECA2 pelo SARS-CoV-2 de algum modo perturbe o equilíbrio do SRAA, em especial inibindo a via 3 e, conseqüentemente, gerando uma demanda de novo equilíbrio entre as vias 1 e 2 para que o estado de equilíbrio fisiológico original se mantenha, já que neste caso a ANGII sobra livre para atuar sobre seus receptores, como mostra a Figura 3 abaixo. Isso levou à hipótese de que a regulação negativa da ECA2 mediada por SARS-CoV-2 perturba o equilíbrio entre a sinalização das vias e, assim, contribui para o desenvolvimento de SRAG em pacientes com COVID-19. Neste contexto, os anti-hipertensivos inibidores da ação da ANGII potencialmente apresentariam um efeito benéfico no curso da COVID-19.

Figura 3 – Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 por meio da ECA2 e sua influência na dinâmica do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Nota-se que, devido o prejuízo na via 3, o equilíbrio entre as vias 1 e 2 se altera. ANGI: angiotensina I; ANGII: angiotensina II; ANG (1-7): angiotensina (1-7); ECA1: enzima conversora da ANGI; ECA2: enzima conversora da ANGII. AT1R: receptor de ANGII do tipo 1; AT2R: receptor de ANGII do tipo 2; MasR: receptor Mas. Fonte: elaborado pelos autores.

1.4. Alterações do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e seu controle farmacológico

Os efeitos da ativação desenfreada da via 1, encontrados em casos de hipertensão arterial sistêmica (HAS), levaram ao desenvolvimento de fármacos que atenuam a ação do SRAA: os inibidores da ECA1 (iECA) e os bloqueadores dos AT1R (BRA). Os iECAs inibem a ECA1 e, conseqüentemente, a produção de ANGII, o que diminui a ativação dos receptores AT1R e AT2R, mas gera efeitos de redução da HAS atribuíveis principalmente a redução significativa da ativação dos receptores AT1R (Figura 4). Já os BRAs não interferem na produção de ANGII, mas competem com ela pela ligação aos receptores AT1R, o que se correlaciona com os efeitos de redução da HAS obtidos²⁵ (Figura 5).

1.5. Anti-hipertensivos inibidores de ANGII: protetores contra desfechos graves em pacientes hipertensos com COVID-19?

Com base no conhecimento da fisiologia do SRAA, do papel da ANGII em diversos processos patológicos, e na evidência de que o SARS-CoV-2 depende da ECA2 das membranas celulares para efetuar sua infecção, alguns pesquisadores

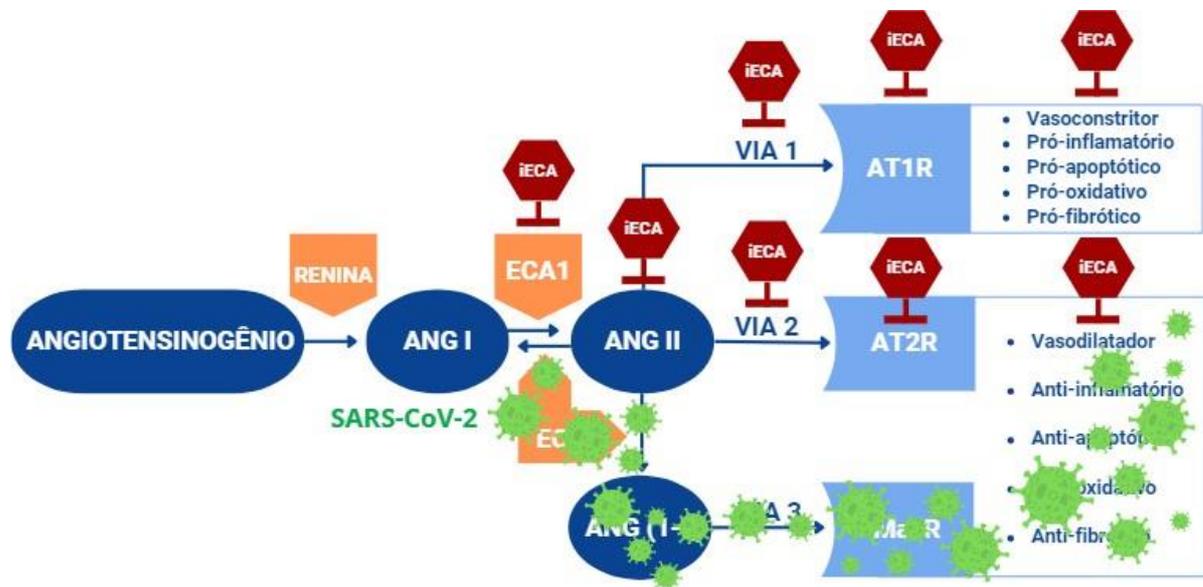
sugeriram a hipótese de que a severidade do quadro clínico de pacientes com COVID-19 pode estar associada à livre ação da ANGII pela depleção da ECA2 devida a sua ligação com o novo coronavírus, em indivíduos já comprometidos por comorbidades associadas a um desequilíbrio do SRAA.^{26, 27}

De acordo com a literatura atual, infere-se que os medicamentos que atuam suprimindo a ação do SRAA apresentam resultados positivos na evolução do quadro clínico de pacientes hipertensos com COVID-19 sob tratamento com anti-hipertensivos iECAs e BRAs.^{2, 28, 29}

Apesar disso, esses estudos não apresentam dados que permitem esclarecer se a ANGII é realmente um fator precipitante de desfecho grave, o que permanece como potencial mecanismo fisiopatológico para desfechos graves de pacientes com COVID-19. Além disso, como cada classe desses medicamentos anti-hipertensivos pode contribuir de modo diferente para esse possível efeito protetor (Figuras 4 e 5), esses estudos não discriminam esse potencial diferencial protetor, pois agrupam em suas análises pacientes tratados com iECAs e BRAs em um mesmogrupo.

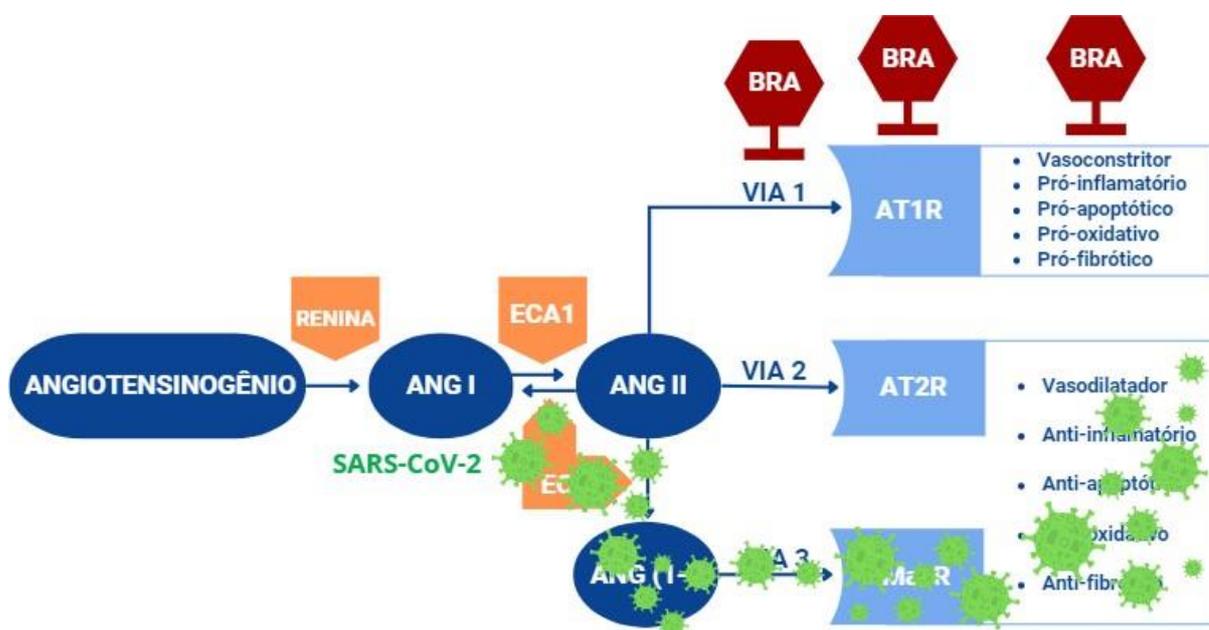
Assumindo-se que os efeitos da ação livre da ANGII compõem um potencial fator fisiopatológico para a gravidade da infecção por SARS-CoV-2, no presente trabalho se argumenta que o indício de efeito protetivo contra desfechos graves de COVID-19 pelo uso de anti-hipertensivos inibidores da ação de ANGII, relatado na literatura, deva ser considerado com base no mecanismo de ação desses medicamentos e, portanto, devem ser analisados pelo diferencial de ação protetiva de cada classe (iECAs e BRAs), como mostrado nas Figuras 4 e 5.

Figura 4 – Impacto do uso de iECAs na fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 e suas implicações na fisiologia do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Nota-se que, mesmo com a inibição da ECA1, há um prejuízo na via 3, o que altera o equilíbrio entre as vias 1 e 2, agora ativadas por uma quantidade significativamente menor de ANGII. ANG I: angiotensina I; ANGII: angiotensina II; ANG (1-7): angiotensina (1-7); ECA1: enzima conversora da ANGI; ECA2: enzima conversora da ANGII. AT1R: receptor de ANGII do tipo 1; AT2R: receptor de ANGII do tipo 2; MasR: receptor Mas. Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 5 – Impacto do uso de BRAs na fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 e suas implicações na fisiologia do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Nota-se que, com a infecção, há um prejuízo na via 3, o que altera o equilíbrio entre as vias 1 e 2, porém de forma atenuada, devido à inibição dos receptores AT1R efetuada pelos BRAs na via 1. ANG I: angiotensina I; ANG II: angiotensina II; ANG (1-7): angiotensina (1-7); ECA1: enzima conversora da ANG I; ECA2: enzima conversora da ANG II. AT1R: receptor de ANG II do tipo 1; AT2R: receptor de ANG II do tipo 2; MasR: receptor Mas. Fonte: elaborado pelos autores.

Percebe-se pelo mostrado nas Figuras 4 e 5 que, teoricamente, enquanto o efeito do iECA em um organismo infectado pelo SARS-CoV-2 pode impactar negativamente em grande magnitude a atividade da ANGII nas vias 1, 2 e 3, o efeito do BRA nesse mesmo organismo parece atuar restabelecendo o equilíbrio nas ações da ANGII nas vias 1 e 2, de modo que a ANGII não fique livre para agir plenamente na via 1. Assim, com base nesse raciocínio, foi adotada a hipótese alternativa de que o tratamento com a classe farmacológica dos BRAs geraria maior proteção contra os desfechos graves em pacientes hipertensos diagnosticados com COVID-19, em comparação ao uso de iECAs.

Neste sentido, no presente trabalho realizou-se uma revisão sistemática com metanálise de efeito aleatório, a fim de se testar a hipótese de que o uso de BRA é mais protetivo que o uso de iECA contra desfechos graves em pacientes hipertensos diagnosticados com COVID-19.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Avaliar efeito protetor do uso de BRA em comparação ao uso de iECA contra desfechos graves em pacientes hipertensos diagnosticados com COVID-19.

2.2. Objetivos Específicos

Realizar uma revisão sistemática da literatura, a fim de selecionar trabalhos que apresentem dados que permitam a seleção em separado de grupos de pacientes tratados com iECA ou BRA, diagnosticados com COVID-19, e em atendimento hospitalar.

3. METODOLOGIA

3.1. Aspectos éticos

Por se tratar de uma metanálise, não houve necessidade de submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Estado do Pará (CEP/CESUPA), assim como não foi necessária elaboração de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), tendo em vista que a coleta de dados foi realizada por meio de busca ativa em bases de literatura científica, em conformidade com o Protocolo de Pesquisa adotado (APÊNDICE A).

3.2. Tipo de estudo

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática com metanálise de efeito aleatório, delineada de acordo com o Protocolo de Recomendações para Revisão Sistemática e Metanálise (PRISMA). Adotou-se um modelo de efeito aleatório devido ao grau de heterogeneidade esperado entre os estudos selecionados pela revisão sistemática, e que de fato foi observada nos gráficos em funil construídos, além de quantificada pela estatística I^2 (ver 3.6 Análise de dados).

Ao optar pela realização de uma metanálise com modelo de efeito aleatório, cuja função é distribuir pesos de um modo mais uniforme entre os estudos selecionados a fim de posicioná-los dentro de um mesmo espaço de distribuição probabilística, filtra-se efetivamente potenciais influências da heterogeneidade detectada sobre os resultados obtidos, e obtém-se uma análise mais rigorosa e robusta, o que se reflete em intervalos de confiança maiores para as estatísticas resumo.^{30, 31}

3.3. Estratégia PICO para identificação de População, Intervenção, Controle e Desfecho de interesse

Utilizando-se da estratégia PICO, foi possível definir que a população de interesse para o presente estudo corresponde a pacientes hipertensos tratados com antihipertensivos inibidores da ação de ANGII (iECA e BRA), com infecção pelo vírus

SARS-CoV-2 confirmada por teste de reação em cadeia da polimerase (PCR), e que demandaram atendimento hospitalar. Além disso, para se testar a hipótese nula, considerou-se o tratamento com BRAs como intervenção/exposição, e como controle o tratamento com iECA. Como desfechos de interesse destacam-se o quantitativo de busca por atendimento hospitalar, a admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a ocorrência de óbitos, sem e com a presença de eventos críticos – como necessidade de ventilação mecânica.

3.4. Estratégia de busca

A partir do uso da estratégia PICO para definição de variáveis de interesse, os seguintes descritores *MeSH (Medical Subject Headings)* foram utilizados na coleta de trabalhos nas bases de artigos: “COVID-19”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “hypertension”, “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors”, “Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers”, “outcome”. No rastreamento das publicações foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”, de modo a combinar os termos/descriptores acima citados. Foi aplicado o filtro de intervalo temporal entre janeiro de 2020 e maio de 2022. A pesquisa foi realizada nas bases de dados *PubMed, Scielo e Lilacs*.

3.5. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram considerados elegíveis os estudos observacionais e de intervenção publicados entre janeiro de 2020 e maio de 2022, redigidos na língua inglesa, com a população de participantes com diagnóstico COVID-19 confirmado por teste de PCR em uso de medicamentos inibidores da ação de ANGII (iECA ou BRA), que apresentavam pelo menos um dos desfechos de interesse: admissão hospitalar, internações em UTI, e óbitos concomitantes ou não a eventos críticos.

Foram excluídas as pesquisas experimentais realizadas em animais, assim como trabalhos cujos resultados não exibem o quantitativo de pacientes tratados com medicamentos inibidores da ação de ANGII (iECA ou BRA) em grupos separados ou separáveis, as duplicatas, além de relatos de casos individuais, notas técnicas, opiniões de especialistas, resumos editoriais e outros trabalhos descritivos. Além

disso, se a mesma população de pacientes fosse descrita em dois estudos, apenas o maior e mais recente seria incluído. Por fim, se um estudo realizado em um único centro fosse incluído em um estudo multicêntrico, o estudo de centro único seria excluído.

Dois revisores (ALAOM e LVMB) selecionaram de modo independente e cego os estudos inclusos, e um terceiro autor (CECT) resolveu as discrepâncias.

3.6. Análise de dados

Para controlar um possível viés de publicação e medir a heterogeneidade dos trabalhos selecionados pela revisão sistemática, foi utilizado um gráfico em funil e calculada a estatística I^2 .

Nos gráficos em funil, as linhas tracejadas externas que formam o “funil” indicam a região triangular dentro da qual se espera que 95% dos estudos selecionados se encontrem, na ausência de vieses e heterogeneidade. A linha vertical tracejada corresponde a nenhum efeito de intervenção observável. O valor referente ao efeito do tratamento (diferença média padronizada) de cada trabalho selecionado pela revisão sistemática é disposto no eixo das abscissas (x), e o valor referente ao tamanho de cada estudo (desvio padrão) é disposto no eixo das ordenadas (y).³²

Nesses gráficos, os estudos pouco precisos, com n amostrais menores e desvios padrões mais largos tendem a se distribuir simetricamente na parte mais larga do “funil”. Já os estudos de maior precisão, com n amostrais maiores e desvios padrões mais estreitos, tendem a se distribuir na parte mais estreita do “funil”. Isso ocorre porque a precisão em estimar o efeito de um tratamento (erro padrão) é proporcional ao número de participantes.³³

A heterogeneidade em uma revisão sistemática, por sua vez, pode ser consequência da seleção de trabalhos com diferentes medidas de efeito. Isso pode ser observado quando se coletam dados de estudos que utilizaram diferentes escalas ou unidades de medida e foram resumidos na metanálise por meio da diferença entre as médias, o que gera uma excessiva heterogeneidade.³⁴

De fato, na presente revisão sistemática, foram selecionados estudos de séries de casos, transversais de prevalência e longitudinais de coorte e caso-controle. Para

quantificar a heterogeneidade, são aplicadas técnicas estatísticas com o propósito de verificar se as diferenças observadas nos resultados podem ser explicadas ou não pelo acaso, ou seja, que existe homogeneidade, que todos os estudos selecionados estão avaliando o mesmo efeito.³² Neste sentido, o cálculo da estatística I^2 é a abordagem mais comumente usada, sendo, portanto, utilizada no presente trabalho.³⁵

Dessa forma, para cada análise, um gráfico de floresta foi gerado para exibição dos resultados. Nestes gráficos, a primeira coluna mostra identifica os autores e o ano da publicação selecionada. Na segunda coluna, encontramos quadrados posicionados em relação ao eixo das abscissas (x) relativo a valores de diferença média padronizada (DMP), sendo o tamanho de cada quadrado relativo ao tamanho da amostra do trabalho que este representa, e a linha horizontal que atravessa cada quadrado relativa ao intervalo de confiança de 95% (IC95%) de cada trabalho. Os valores numéricos de DMP e de IC95% de cada trabalho estão descritos na terceira coluna, à direita do gráfico. A estatística resumo (ER) é representada pelo losango ao final do gráfico, sendo sua altura proporcional ao tamanho amostral de todos os trabalhos selecionados para a metanálise, e sua largura proporcional ao IC95% da DMP de todos os trabalhos selecionados para a metanálise. Por outro lado, a linha vertical pontilhada no gráfico de floresta marca o efeito nulo, ou seja, a diferença média padronizada igual a 0 (zero).³⁶ Quando um IC95% atravessa essa linha vertical pontilhada, considera-se que não foi possível evidenciar diferenças entre as variáveis em estudo.³⁷

Assim, considerando-se que no presente trabalho o tratamento com BRAs foi assumido como grupo intervenção/exposição, e o tratamento com iECA foi assumido como grupo controle/não exposto, os gráficos em floresta que apresentarem a estatística resumo à esquerda da linha vertical pontilhada evidenciam que o evento em estudo (desfecho) é mais propenso a ocorrer no grupo controle/não exposto (iECA). De modo contrário, os gráficos em floresta que apresentarem a estatística resumo à direita da linha vertical pontilhada evidenciam que o evento em estudo (desfecho) é mais propenso a ocorrer no grupo intervenção/exposto (BRA). Por fim, os gráficos em floresta que apresentarem a estatística resumo em contato com a linha vertical pontilhada mostram que não foi possível evidenciar, a partir da literatura

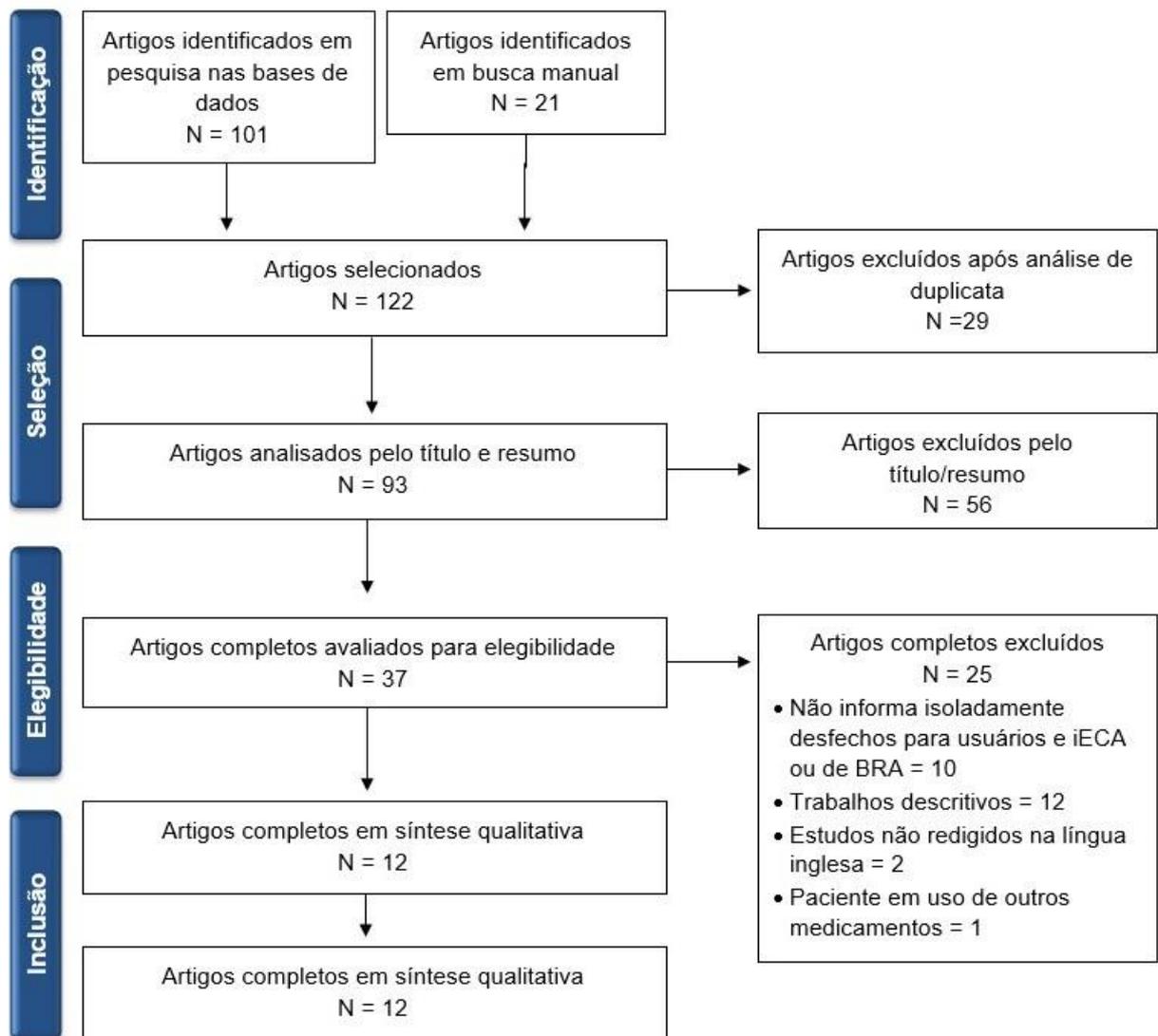
revisada, que haja maior propensão de o desfecho em estudo ocorrer em um dos grupos em estudo.^{38,39}

Todas as análises e gráficos foram elaboradas utilizando o programa de estatística computacional R (www.r-project.org).

4. RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 101 artigos e outros 21 foram identificados por meio de busca manual, totalizando 122 artigos. Os duplicados (n=29) foram removidos, resultando em 93 estudos para avaliação. Após a análise do título e resumo, 37 estudos foram submetidos a avaliação do texto-completo. Doze estudos foram incluídos na revisão sistemática e na metanálise final (Figura 1).⁴⁰⁻⁵¹

Fluxograma 1 – Fases de inclusão e exclusão de artigos segundo a recomendação PRISMA.



Fonte: elaborado pelos autores.

4.1. Características dos estudos

O número de participantes entre os estudos variou de 35 a 116.237 pacientes.^{45,50} Nove estudos incluíram mais homens que mulheres.^{41-45, 47, 49-51} Os estudos incluíram pacientes com idade média entre 48 e 75 anos (Tabela 1).^{43, 47}

Cinco estudos disponibilizavam o número de pacientes internados,^{40,41,48,50,51} seis estudos disponibilizaram o número de óbitos.^{41, 42, 46, 47, 49, 50} e cinco estudos disponibilizavam dados de desfecho crítico ou óbitos de forma agrupada (Tabela 2).
42, 44, 45, 49, 50

O número total de pacientes inclusos nesta pesquisa foi de 130.243, sendo que destes, 75.130 pacientes foram designados ao grupo em tratamento com BRA, e 55.113 pacientes foram designados ao grupo em tratamento com iECA (Tabela 2).

Tabela 1 – Características dos estudos inclusos: autor, revista publicada, desenho do estudo, número de pacientes, idade média e sexo.

AUTOR	REVISTA	DESENHO DO ESTUDO	Nº PACIENTES	IDADE MÉDIA (ANOS)	SEXO	
					FEM	MASC
Golpe <i>et al.</i> , 2020	Lilacs	Coorte	121	70,4 ± 12,3	54,10%	45,80%
Richardson <i>et al.</i> , 2020	PubMed	Série de casos	413	63 ± 11,5	39,70%	60,30%
Mancia <i>et al.</i> , 2020	PubMed	Caso controle	2896	68 ± 13	36,70%	63,30%
Mehra <i>et al.</i> , 2020	PubMed	Transversal	1326	55,8 ± 15,1	40,40%	59,60%
Reynolds <i>et al.</i> , 2020	PubMed	Transversal	1291	64 ± 11,5	49,20%	50,80%
Feng <i>et al.</i> , 2020	Pubmed	Coorte	35	53 ± 12	43,10%	56,90%
Salah <i>et al.</i> , 2020	Lilacs	Revisão literatura	6122			
Conversano <i>et al.</i> , 2020	Pubmed	Coorte	68	60,4 ± 13,7	28,20%	71,70%
Khera <i>et al.</i> , 2021	JAHA	Coorte	1453	69 ± 10	52,50%	47,50%
Li <i>et al.</i> , 2020	Pubmed	Coorte	36	66 ± 7	47,80%	52,20%
Loader <i>et al.</i> , 2021	Lilacs	Coorte	116237	62 ± 8,5	48,60%	51,40%
Hakeam <i>et al.</i> , 2021	Lilacs	Coorte	245	59,7 ± 13,5	40,8%	59,2%

Tabela 2 – Dados dos estudos inclusos delimitando o número total de pacientes e separando o grupo controle (iECA) do grupo de exposição (BRA) de acordo com a quantidade de pacientes que sofreram desfechos negativos: internações em UTI, óbitos ou desfechos óbito/críticos.

AUTOR	Nº PACIENTES	TERAPIA COM		Nº INTERNAÇÕES S UTI		ÓBITOS		ÓBITOS/CRÍTICOS	
		iECA	BRA	iECA	BRA	iECA	BRA	iECA	BRA
Golpe <i>et al.</i> , 2020	121	32	89	12	36	---	---	---	---
Richardson <i>et al.</i> , 2020	413	168	245	36	51	55	75	---	---
Mancia <i>et al.</i> , 2020	2896	1.502	1.394	---	---	---	---	197	167
Mehra <i>et al.</i> , 2020	1326	770	556	---	---	16	38	---	---
Reynolds <i>et al.</i> , 2020	1291	627	664	---	---	---	---	150	162
Feng <i>et al.</i> , 2020	35	8	27	---	---	---	---	0	2
Salah <i>et al.</i> , 2020	6122	3.149	2.973	---	---	422	433	---	---
Conversano <i>et al.</i> , 2020	68	35	33	---	---	14	7	---	---
Khera <i>et al.</i> , 2021	1453	722	731	233	182	---	---	---	---
Li <i>et al.</i> , 2020	36	12	24	---	---	1	4	3	11
Loader <i>et al.</i> , 2021	116237	47.998	68.239	85	126	16	19	94	134
Hakeam <i>et al.</i> , 2021	245	90	155	24	45	---	---	---	---
Total	130.243	55.113	75.130	390	440	494	576	444	476

4.2. Estimativa de efeito dos inibidores da ação de ANGII

Foram analisadas quatro variáveis de pacientes hipertensos em uso de iECA ou BRA diagnosticados com COVID-19: número de pacientes admitidos para atendimento hospitalar, número de internações em UTI, número de óbitos e número de óbitos associados a evento crítico – internação em UTI e demanda por ventilação mecânica.

Quanto ao número de pacientes admitidos para atendimento hospitalar, o gráfico em funil (Gráfico 1) e a quantificação da heterogeneidade nos trabalhos selecionados ($I^2 = 97.84\%$) revelam uma variabilidade total muito elevada, o que demanda a execução de uma metanálise através de um modelo de efeito aleatório, a fim de controlar essa alta variabilidade. Essa metanálise (Gráfico 2) apresentou um valor de DMP de -0.16 , com IC95% entre -0.34 e 0.01 . Ou seja, embora haja uma clara tendência de existirem mais internações de pacientes hipertensos tratados com iECA, não foi possível obter uma conclusão estatística sobre se há ou não um maior efeito protetor pelo uso de BRA a partir dos dados coletados nos trabalhos selecionados.

Gráfico 1 - Heterogeneidade relacionada ao número de pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA.

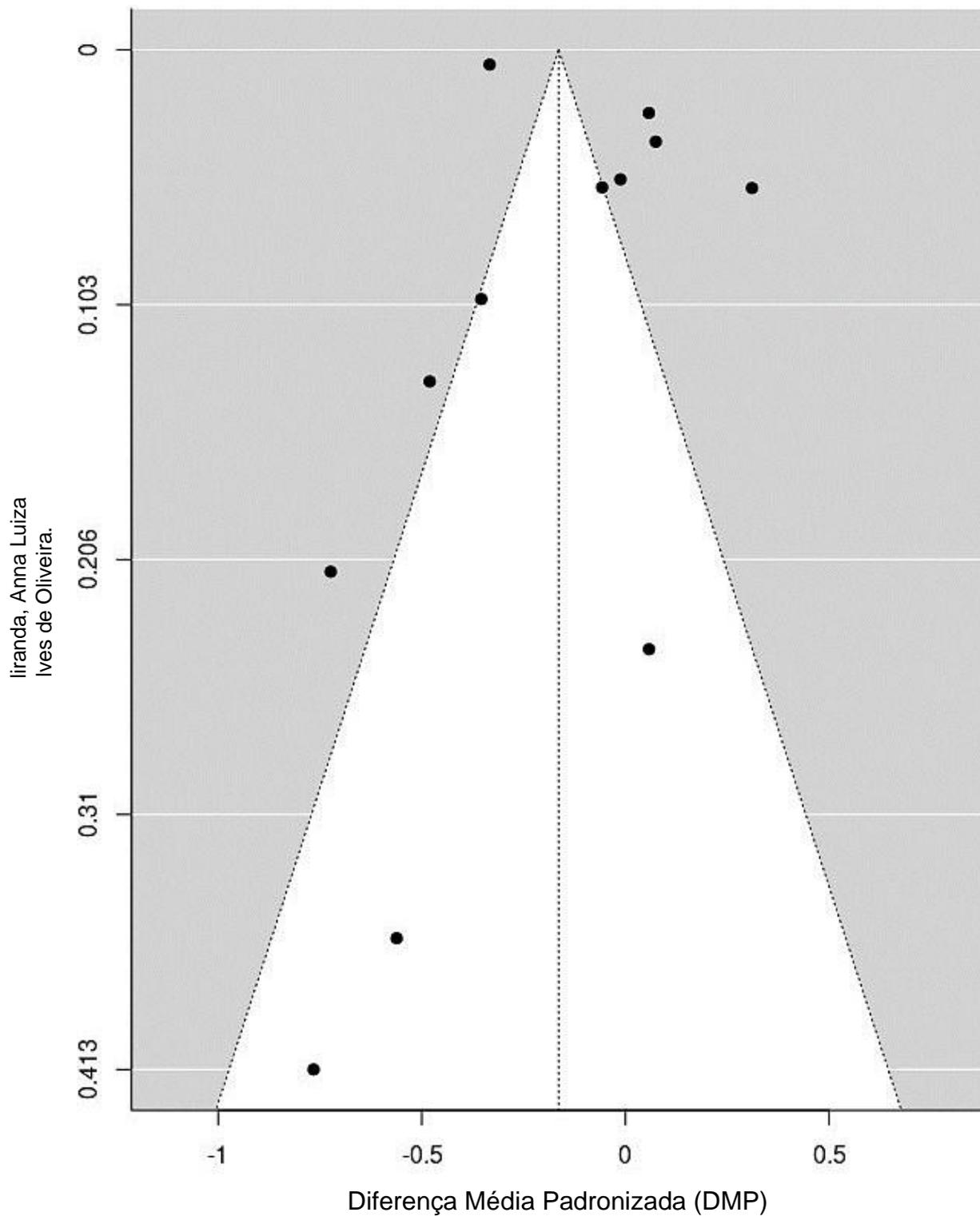
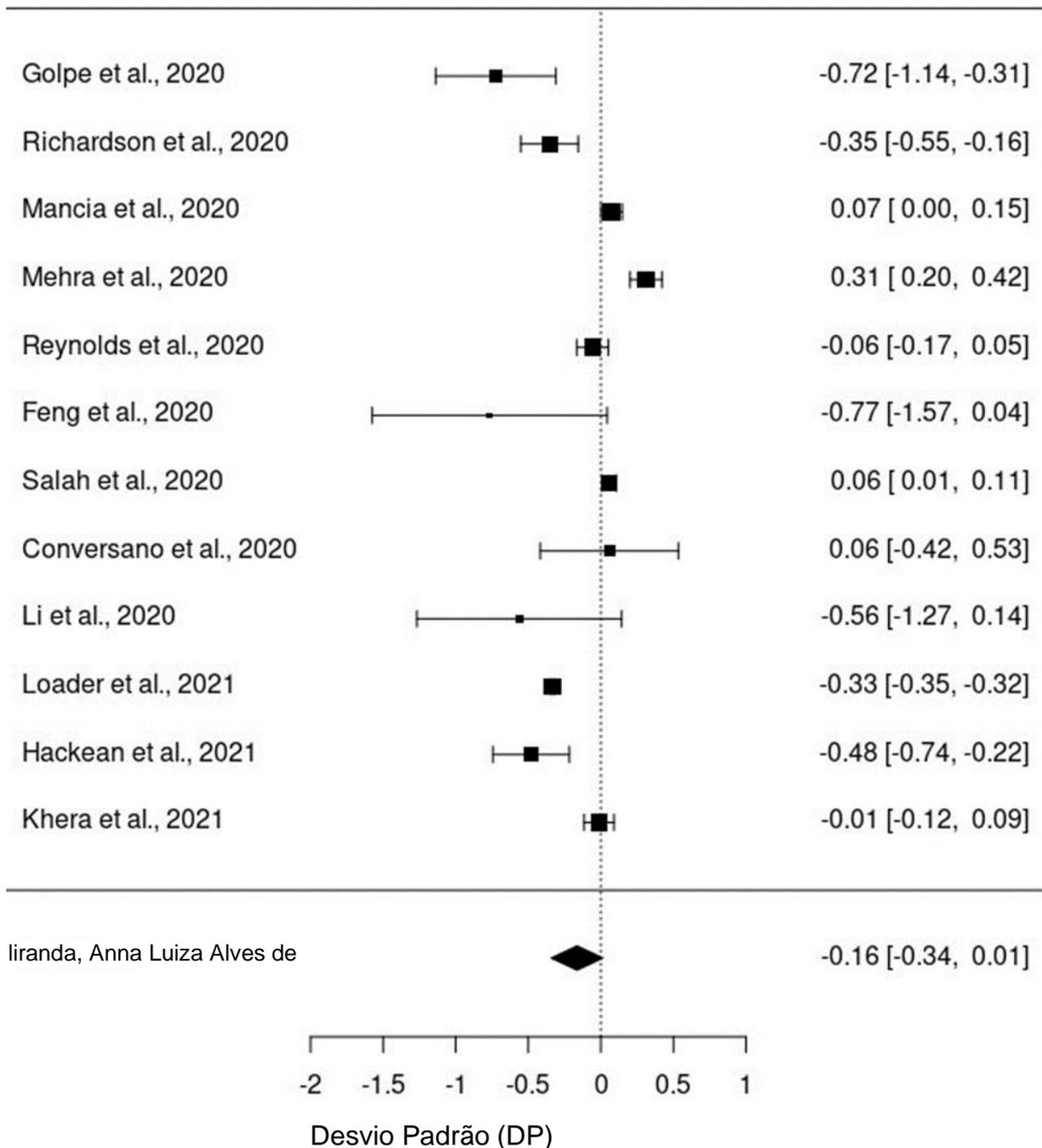


Gráfico 2 - Análise das proporções quantitativas de pacientes hipertensos tratados com iECA (“não exposto”) ou BRA (“exposto”) que demandaram atendimento hospitalar.



A respeito do número de pacientes internados em UTI, o gráfico em funil (Gráfico 3) e a quantificação da heterogeneidade nos trabalhos seleccionados ($I^2 = 77.65\%$) também revelam uma variabilidade total muito elevada, o que também demanda a execução de uma metanálise através de um modelo de efeito aleatório, a

fim de controlar essa alta variabilidade. Por sua vez, esta (Gráfico 4) apresentou um valor de DMP de -0.28 , com IC95% entre -0.63 e 0.06 . Ou seja, embora haja uma clara tendência de existirem mais internações em UTI de pacientes hipertensos tratados com iECA, não foi possível obter uma conclusão estatística sobre se há ou não um maior efeito protetor pelo uso de BRA a partir dos dados coletados nos trabalhos selecionados.

Gráfico 3 - Heterogeneidade relacionada ao número de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA.

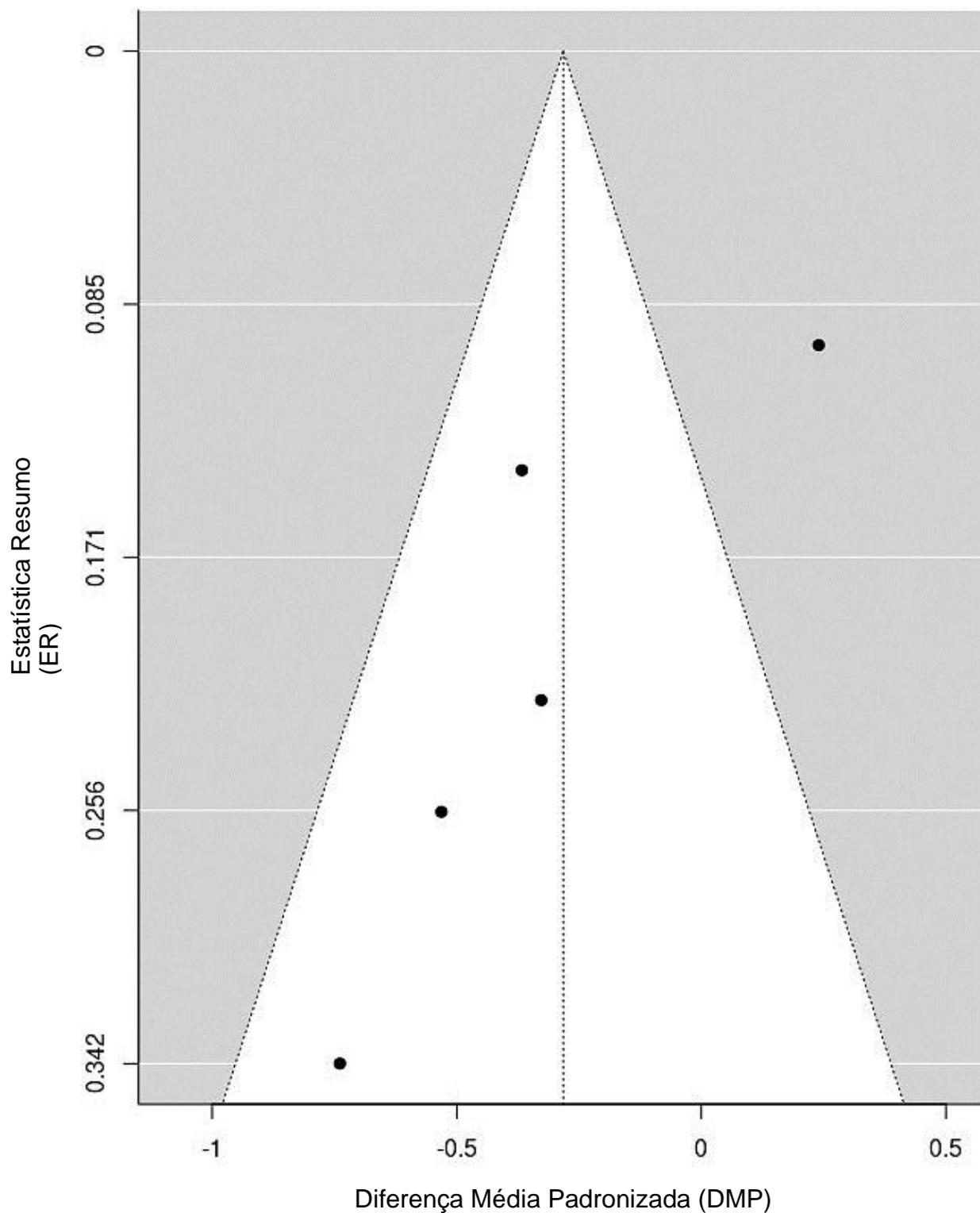
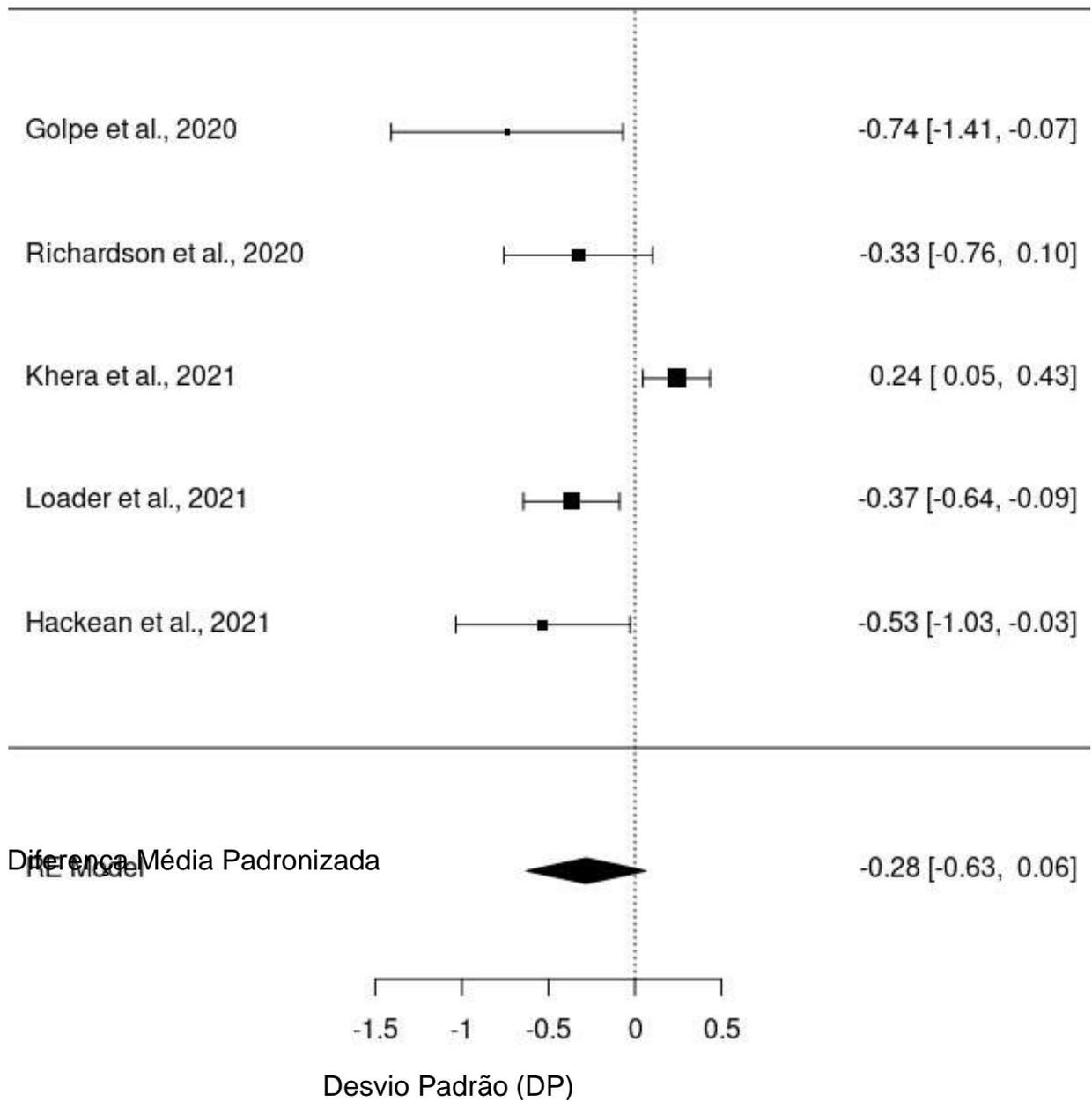


Gráfico 4 - Análise do número de pacientes infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA Internados em Unidades de Terapia Intensiva.



Sobre o número de óbitos entre esses pacientes, o gráfico em funil (Gráfico 5) e a quantificação da heterogeneidade nos trabalhos selecionados ($I^2 = 33.91\%$) revelam uma variabilidade moderada, o que também demanda a execução de uma metanálise através de um modelo de efeito aleatório, a fim de controlar essa alta variabilidade. A metanálise de efeito aleatório (Gráfico 6) apresentou um valor de DMP de -0.15 , com IC95% entre -0.39 e 0.08 . Ou seja, embora haja uma clara tendência de existirem mais óbitos de pacientes hipertensos tratados com iECA, não foi possível obter uma conclusão estatística sobre se há ou não um maior efeito protetor pelo uso de BRA a partir dos dados coletados nos trabalhos selecionados.

Gráfico 5 - Heterogeneidade relacionada ao número de Óbitos de pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA.

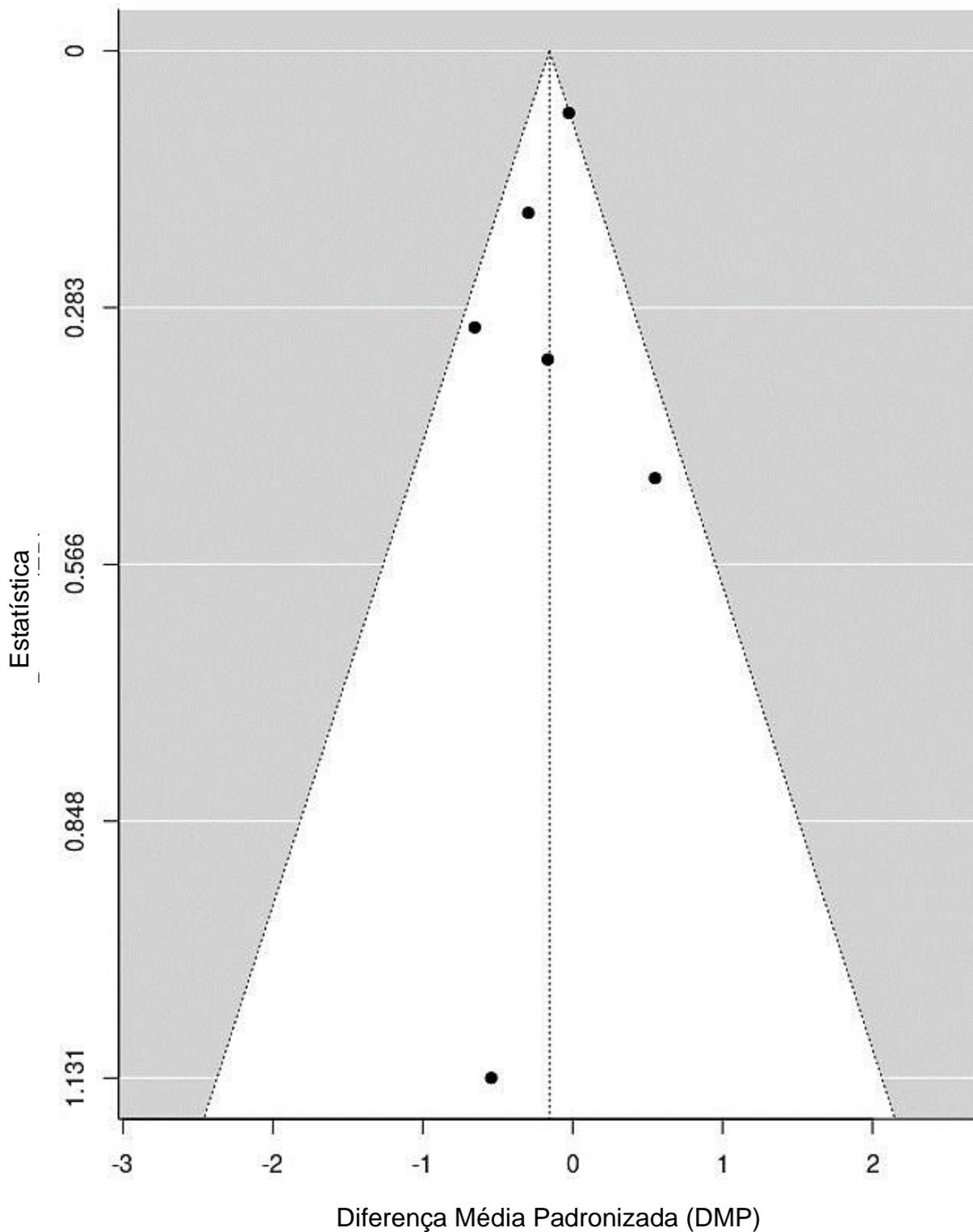
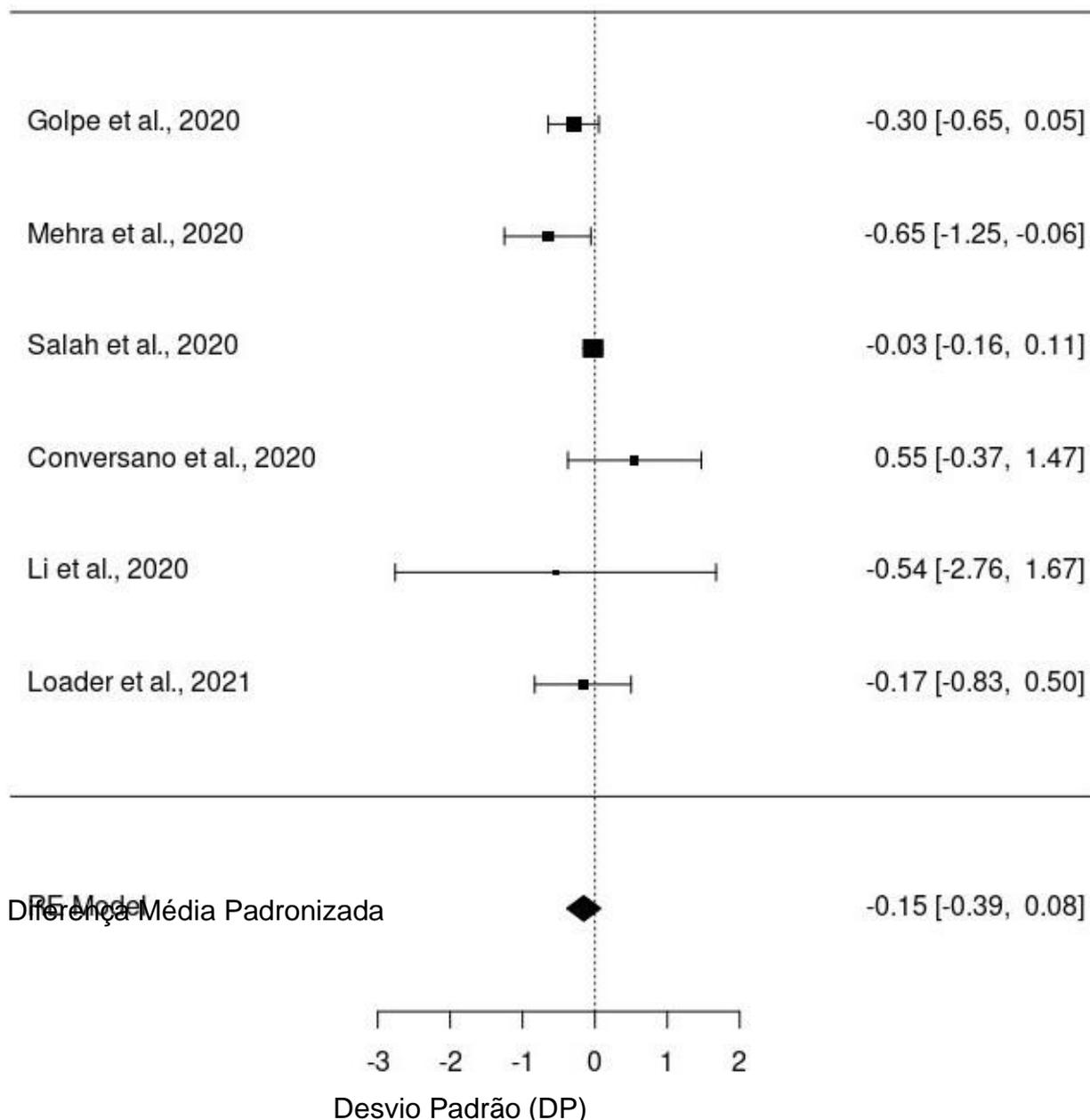


Gráfico 6 - Análise do número de óbitos de pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA.



Finalmente, em relação ao número de óbitos ligados a eventos críticos entre esses pacientes, o gráfico em funil (Gráfico 7) e a quantificação da heterogeneidade nos trabalhos selecionados ($I^2 = 62.92\%$) revelam uma variabilidade alta, o que demanda a execução de uma metanálise através de um modelo de efeito aleatório, a fim de controlar essa alta variabilidade. Assim, a metanálise de efeito aleatório (Gráfico 8) apresentou um valor de DMP de -0.10 , com IC95% entre -0.37 e 0.17 . Ou seja, não foi possível obter uma conclusão estatística sobre se há ou não um maior

efeito protetor pelo uso de BRA a partir dos dados coletados nos trabalhos selecionados.

Gráfico 7 - Heterogeneidade relacionada ao número de pacientes críticos / Óbitos hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA.

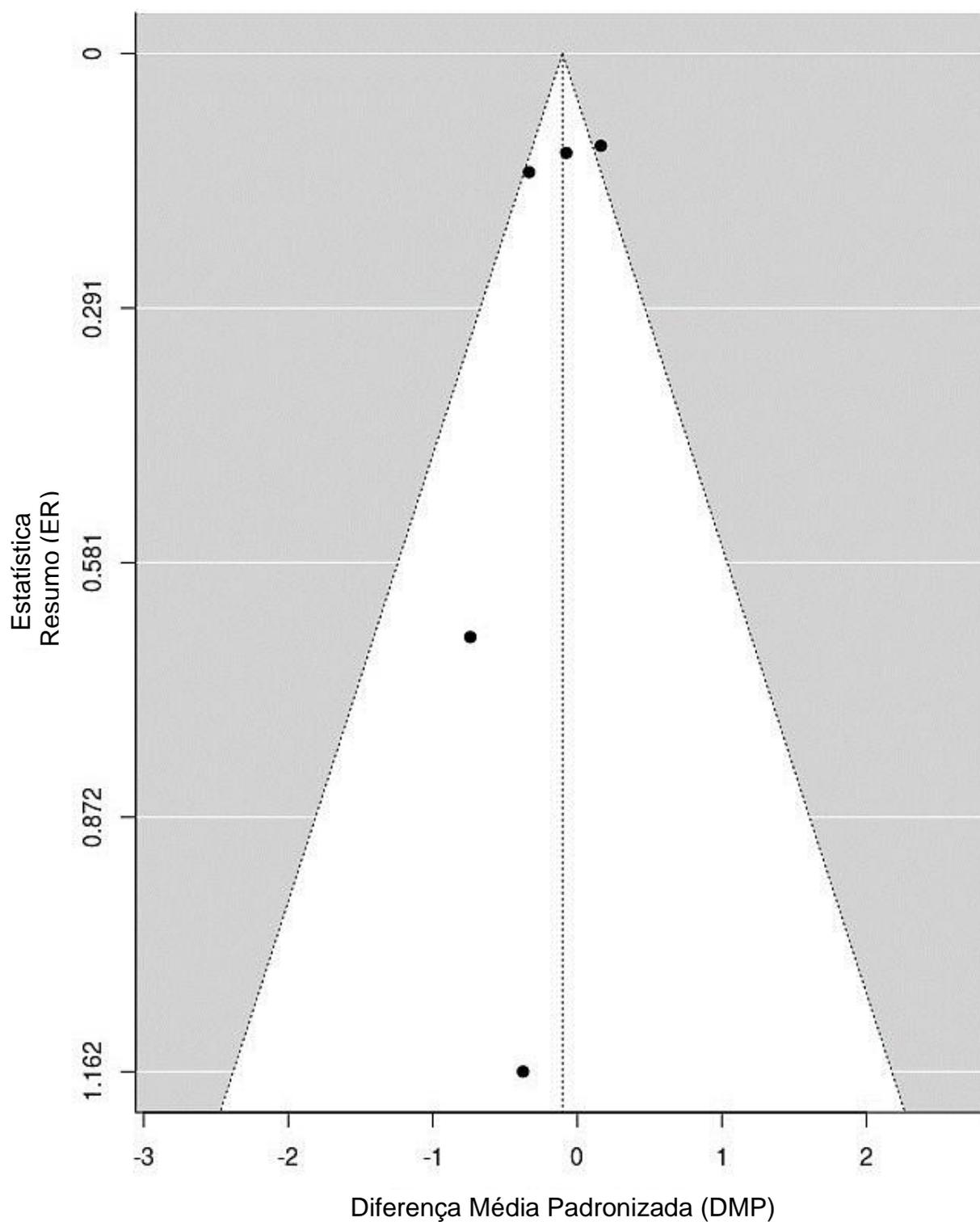
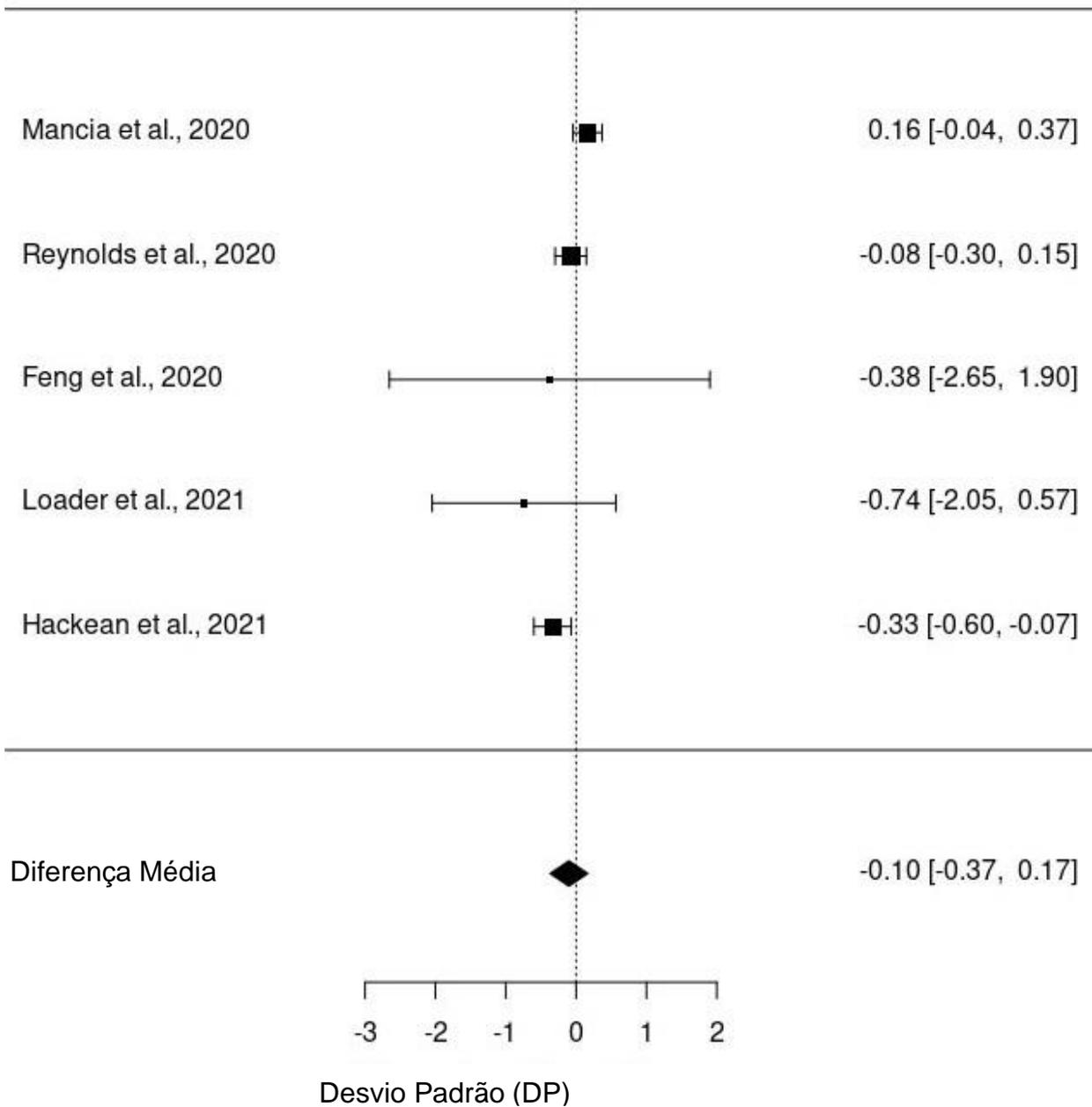


Gráfico 8 - Análise do número de pacientes críticos / Óbitos hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 em uso de IECA ou BRA.



5. DISCUSSÃO

Com base nos resultados descritos obtidos por meio de uma análise de doze estudos, com o total de 130.243 pacientes, evidenciou-se uma ausência de associação estatística que demonstrasse uma superioridade no efeito protetor contra desfecho grave por COVID-19 do uso isolado de um dos inibidores da ação de ANGII em detrimento ao outro em pacientes hipertensos.

Nos estudos iniciais realizados por Conversano *et al.*⁴⁷ (2020), em maio de 2020, não foram observadas diferenças na gravidade do envolvimento pulmonar na radiografia de tórax ou nos achados laboratoriais na admissão entre pacientes tratados com ou sem inibidores do SRAA. Entretanto, posteriormente, o mesmo autor constatou que, em pacientes hospitalizados por COVID-19 durante o surto inicial na Itália, o tratamento crônico com bloqueadores do SRAA não foi associado ao aumento da mortalidade, pior apresentação clínica ou deterioração da função renal, o que representou uma das primeiras evidências clínicas que apoiaram a continuação dos bloqueadores crônicos do SRAA no contexto da COVID-19.⁴⁷

De forma semelhante, Hakeam *et al.*⁵¹ (2021), em seu estudo multicêntrico com 338 casos em dois hospitais na Ásia demonstrou que, em pacientes com hipertensão ou doença cardiovascular, a terapia com iECA/BRA não foi um fator de risco para COVID-19 grave. Além disso, o uso desses medicamentos não foi associado ao aumento da admissão na UTI, ventilação mecânica ou óbito hospitalar e, ainda, que a manutenção da terapia durante a hospitalização reduz as chances de mortalidade.⁵¹

Por sua vez, a pesquisa de Pirola *et al.*²⁹ (2020), com mais de 24 mil pacientes, evidenciou que o uso de iECA/BRA não representa maior risco de morte hospitalar e/ou doença grave entre pacientes hipertensos com infecção pelo SARS-CoV-2. Pelo contrário, as estimativas mostram um efeito protetor geral pela inibição do SRAA de aproximadamente 23% na redução do risco de morte e/ou doença crítica.²⁹

Portanto, há uma atenuação da exacerbação do desequilíbrio entre as vias, como foi comprovado por diversos grupos de pesquisa, a partir da análise da diminuição de hospitalizações, da atenuação da SRAG e da redução da hipertensão arterial pulmonar em pacientes em uso de tais medicamentos.^{52 – 54}

Outro aspecto relevante é o fato de, em geral, haver uma parcela maior de pacientes em uso de BRA (grupo intervenção) que de iECA (grupo controle) nas análises aqui realizadas. Isso não compromete os resultados apresentados, pelo contrário, reforçam a tendência protetiva do uso de BRA contra demanda por atendimento hospitalar, internação em UTI e óbitos, tendência esta observada no posicionamento das estatísticas resumo nos gráficos em floresta, mas não sustentada numericamente com frações numéricas do intervalo de confiança de 95%.⁵⁵

Esse fenômeno poderia ser explicado devido ao fato dos iECAs inibirem a ECA1, promovendo a redução da ANGII, atenuando o desequilíbrio entre as vias. Porém, apesar de reduzir a intensidade de ativação das vias 1 e 2, este medicamento permite a manutenção da ativação da via 1. Isso implicaria na ocorrência dos efeitos pró-inflamatórios, pró-apoptóticos e vasoconstritores promovidos pela via, os quais apresentam papel crucial na fisiopatologia dos desfechos graves da COVID-19.

Os BRAs, por outro lado, competem com a ANGII pela ligação ao AT1R, o que permite um bloqueio na via de sinalização 1, a mais prejudicial, atenuando de forma mais intensa os seus efeitos. Isso refletiria, então, na redução de eventos clínicos graves em pacientes infectados por SARS-CoV-2.^{56, 57}

Um dos aspectos que não pode ser ponderado nesta metanálise diz respeito às características dos estudos (por exemplo, diferenças metodológicas no desenho do estudo), ou mesmo diferenças em nível populacional (como fatores ambientais desconhecidos e/ou comorbidades de doenças subjacentes). O tamanho de efeito para a administração conjunta de iECAs e BRAs com fármacos para o tratamento de outras comorbidades, tais como antidiabéticos, anti-inflamatórios, antibióticos, diuréticos, hormônios, entre outros, não pode ser medido devido a informações insuficientes. Há também o impacto entre as diferenças nas doses de medicamentos antivirais e/ou intervenções para o tratamento de COVID-19 grave, além de diferenças no recrutamento e no momento da coleta dos resultados que são variáveis, as quais podem explicar a heterogeneidade dos dados como um todo.

Por fim, evidencia-se a necessidade de estudos mais robustos para a elucidação da questão e descoberta de uma possível superioridade de um dos inibidores do SRAA na proteção contra desfechos graves da COVID-19 em pacientes hipertensos.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho permitem concluir que, estatisticamente, não foi possível associar, de modo isolado, o uso dos anti-hipertensivos inibidores da ação de ANGII com o efeito protetivo contra desfechos graves da COVID-19 relatados na literatura, quando o uso desses anti-hipertensivos não é considerado de modo isolado, e sim agrupado.

Entretanto, como foi possível observar uma clara tendência protetiva pelo uso de BRA contra as demandas de atendimento hospitalar, de internação em UTI e contra desfechos fatais (óbitos), concluí-se também que há necessidade de novas investigações para tentar discriminar estatisticamente este potencial efeito protetivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parit R, Jayavel S. Association of ACE inhibitors and angiotensin type II blockers with ACE2 overexpression in COVID-19 comorbidities: A pathway-based analytical study. *Eur J Pharmacol.* 2021 Apr 5;896:173899. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173899. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33508281; PMCID: PMC7839513.
2. Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267.
3. Coronavírus Brasil. COVID-19: Painel Coronavírus. Available from: covid.saude.gov.br.
4. Brasil. Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). *Diário Oficial da União.* Brasília. 2020 fev 4; edição 24-A; seção 1 extra; p. 1.
5. Meng J, Xiao G, Zhang J, *et al.* Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):757-760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200.
6. Baslilar S, Saylan B. Patients with hypertension hospitalized with COVID-19 pneumonia using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers or other antihypertensives: retrospective analysis of 435 patients. *Ann Saudi Med.* 2021 Sep-Oct;41(5):268-273. doi: 10.5144/0256-4947.2021.268. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34618609; PMCID: PMC8497007.
7. Alenina, N, Xu P, Rentzsch, B, *et al.* Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1-7). *Experimental Physiology*, 2008 Feb 18; 93: 528-537. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040345>.
8. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22536270; PMCID: PMC3321295.
9. Mercure C, Yogi A, Callera GE, *et al.* Angiotensin (1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart. *Circ Res.* 2008;103(11):1319-1326. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.184911.
10. Almutlaq M, Alamro AA, Alroqi F, Barhoumi T. Classical and Counter-Regulatory Renin-Angiotensin System: Potential Key Roles in COVID-19 Pathophysiology. *CJC Open.* 2021 Aug;3(8):1060-1074. doi: 10.1016/j.cjco.2021.04.004. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33875979; PMCID: PMC8046706.

11. Silverthorn D. *Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada*, 7ª Edição, Artmed, 2017.
12. Wang Y, Tikellis C, Thomas MC, Golledge J. Angiotensin converting enzyme 2 and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013 Jan;226(1):3-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.018. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22947420.
13. Oudit GY, Penninger JM. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 as a new renin-angiotensin system peptidase for heart failure therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2011 Sep;8(3):176-83. doi: 10.1007/s11897-011-0063-7. PMID: 21611889.
14. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, *et al*. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1627-1738. doi:10.1152/physrev.00038.2017.
15. Hampl V, Herget J, Bíbová J, *et al*. Intrapulmonary activation of the angiotensin-converting enzyme type 2/angiotensin 1-7/G-protein-coupled Mas receptor axis attenuates pulmonary hypertension in Ren-2 transgenic rats exposed to chronic hypoxia. *Physiol Res*. 2015;64(1):25–38.
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075877; PMCID: PMC7164637.LU, Roujian *et al*., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020.
17. Zhang W, Du RH, Li B, *et al*. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Feb 17;9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071. PMID: 32065057; PMCID: PMC7048229.
18. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Jun;7(6):439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147. PMID: 19430490; PMCID: PMC2830095.
19. Xia S, Liu M, Wang C, *et al*. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res*. 2020 Apr;30(4):343-355. doi: 10.1038/s41422-020-0305-x. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32231345; PMCID: PMC7104723.
20. Wu F, Zhao S, Yu B, *et al*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020 Apr;580(7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943.

21. Fandiño J, Vaz AA, Toba L, *et al.* Liraglutide Enhances the Activity of the ACE-2/Ang(1-7)/Mas Receptor Pathway in Lungs of Male Pups from Food-Restricted Mothers and Prevents the Reduction of SP-A. *Int J Endocrinol.* 2018 Dec 2;2018:6920620. doi: 10.1155/2018/6920620. PMID: 30627159; PMCID: PMC6304858.
22. Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. (Epub ahead of print).
23. de Vries AAF. Renin-angiotensin system inhibition in COVID-19 patients. *Neth Heart J.* 2020 Jul;28(7-8):396-405. doi: 10.1007/s12471-020-01439-5. PMID: 32514935; PMCID: PMC7278773.
24. Liu Y, Yang Y, Zhang C, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63:364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8. Liu Y *et al.*, 2020.
25. Sablerolles RSG, Freija EFH, Lafeber M, *et al.* “COvid ME dicaTion (COMET) study: protocol for a cohort study.” *European journal of hospital pharmacy : science and practice* vol. 27, Ed. 4, (Jul 2020): 191-193. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002329.
26. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. PMID: 32139904; PMCID: PMC7095524.
27. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet.* 2020 Apr 01. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
28. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–637. doi: 10.1002/path.1570.
29. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):276-281. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.052. Epub 2020 May 28. PMID: 32474043; PMCID: PMC7255761.
30. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet.* 1998 Jan 10;351(9096):123-7. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08468-7. PMID: 9439507.
31. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997 Nov 1;127(9):820-6. doi: 10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00008. PMID: 9382404.

32. Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Metanálise: um guia prático. Trabalho de conclusão do bacharelado em estatística. [Em linha] UFRGS. 2010 Jun 28. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/24862>.
33. Pereira MG, Galvão TF. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 23(4):775-778, out-dez 2014. doi: 10.5123/S1679-49742014000400021.
34. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook. Santos, Eduardo & Cunha, Madalena (2013). Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas. *Millenium*, 44 (janeiro/junho). Pp. 85-98.
35. Gonçalves HA, Nascimento M, Nascimento K. Revisão Sistemática e Metanálise Níveis de Evidência e Aplicabilidade em Pesquisa Científica. 2015 Jul 23. *Investigação Qualitativa na Educação. V. 2: Atas – CIAIQ2015*. Disponível em: <https://proceedings.ciaiq.org/index.php/ciaiq2015/article/view/281>.
36. Martinez EZ. Metanálise de ensaios clínicos controlados aleatorizados: aspectos quantitativos. 2007 Apr-Jun. *Medicina*; 40 (2): 223-35. Ribeirão Preto. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-500784>.
37. Sousa MR, Ribeiro ALP. Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial. *Arq Bras Cardio.*, 92(3): 241-251.). <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000300013>.
38. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad.D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde* 24 (2015): 335-342. doi: 10.5123/S1679-49742015000200017.
39. Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, *et al.* Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises? *Rev. bras. ter. intensiva* 19 (4). Dez 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000400012>.
40. Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Dacal D, *et al.* Risk of severe COVID-19 in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors / Riesgo de COVID-19 grave en pacientes hipertensos tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Med. clín (Ed. impr.)* ; 155(11): 488-490, dic. 2020.
41. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi:

- 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: JAMA. 2020 May 26;323(20):2098. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.
42. Mancia G, Rea F, Ludernani M, *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. Epub 2020 May 1. PMID: 32356627; PMCID: PMC7206933.
43. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, *et al.* Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621. Epub 2020 May 1. Retraction in: *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;: PMID: 32356626; PMCID: PMC7206931.
44. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975. Epub 2020 May 1. PMID: 32356628; PMCID: PMC7206932.
45. Feng Y, Ling Y, Bai T, *et al.* COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1;201(11):1380-1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC. PMID: 32275452; PMCID: PMC7258639.
46. Salah HM, Calcaterra G, Mehta JL. Renin-Angiotensin System Blockade and Mortality in Patients With Hypertension and COVID-19 Infection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2020 Nov;25(6):503-507. doi: 10.1177/1074248420947628. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748634; PMCID: PMC7404086.
47. Conversano A, Melillo F, Napolano A, *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Outcome in Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia. 2020. *Hypertension* AHA; 76:e10 – e12. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15312>.
48. Khera R, Clark C, Lu Y, *et al.* Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers With the Risk of Hospitalization and Death in Hypertensive Patients With COVID-19. 24 Feb 2022. *Journal of the American Heart Association.* 2021;10:e018086. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018086>.
49. Juyi Li, Wang X, Chen J, *et al.* Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul; 5(7): 1–6. Published online 2020 Apr 23. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624. PMCID: PMC7180726. PMID: 32324209.
50. Loader J, Lampa E, Gustafsson S, *et al.* Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Primary Prevention and COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2021 Aug

3;10(15):e021154. doi: 10.1161/JAHA.120.021154. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34320843; PMCID: PMC8475700.

51. Hakeam HA, Alsemari M, Duhailib ZA, *et al.* Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Blockers With Severity of COVID-19: A Multicenter, Prospective Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021 May;26(3):244-252. doi: 10.1177/1074248420976279. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33231487; PMCID: PMC8010897.
52. Tan WSD, Liao W, Zhou S, *et al.* Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2018; 40:9–17. doi: 10.1016/j.coph.2017.12.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
53. Wang D, Chai X-Q, Magnussen CG, *et al.* Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101833. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101833. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
54. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, *et al.* Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018;31:419–423. doi: 10.1080/08998280.2018.1499293. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
55. Sarzani R, Giulietti F, Spannella F, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, angiotensin-converting enzyme 2 and treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers. *European journal of preventive cardiology*, 2047487320918421. 14 Apr. 2020, doi:10.1177/2047487320918421.
56. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*; 81(5): 537-540, 2020 08. 2020 doi: 10.1002/ddr.21656.
57. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and coronavirus. *J Hypertens.* 2020;38 (in press). DOI:10.1097/HJH.0000000000002469.

ANEXO A

Protocolo de Pesquisa - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (2009)* – Traduzido.

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise ou ambos.	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro		Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
	5		
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na metaanálise).	

Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.

RESULTADOS

Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).

Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).

DISCUSSÃO

Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.

FINANCIAMENTO

Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.
---------------	----	---

