

**REDUÇÃO DE MORTALIDADE POR COVID-19 NOS PACIENTES QUE JÁ SÃO
USUÁRIOS DE IECA E/OU BRA**
*REDUCED MORTALITY FROM COVID-19 IN PATIENTS WHO ARE ALREADY USERS OF
IECA AND/OR BRA*

Antônio Levi Sampaio de Araújo¹, Igor de Sousa Gabriel², Thárcio Ruston Oliveira Braga³ e
Wellington Silva Baião⁴

ARTIGO*Recebido:*

15/03/2023

Aprovado:

12/04/2023

Palavras-chave:

COVID-19.

Inibidores da
Enzima Conversora
de Angiotensina.Bloqueadores do
Receptor Tipo 1 de
Angiotensina I.
Mortalidade**RESUMO**

Ao final de 2019, proveniente de um mercado de peixes e animais selvagens na China, a COVID-19 rapidamente causou um grande surto global, tornando-se um grande problema de saúde pública, considerada em seguida como uma nova pandemia. Esta doença caracteriza-se por uma fase infecciosa onde predominam sintomas gripais, evoluindo para uma fase de desconforto respiratório e em seguida um quadro hiperinflamatório, que geralmente tem piores desfechos. Para tanto, o SARS-CoV-2 utiliza-se da ECA2 como porta de entrada para as células onde se replicará. Contudo, tal enzima exerce importante função regulatória do SRA, que em situações anormais gera efeitos deletérios a diversos sistemas. Diante disso, o fato de medicamentos inibidores do SRA possuírem a capacidade de regular positivamente a expressão da ECA2 gerou indagações acerca de seu possível benefício terapêutico durante o curso do COVID-19. Para a execução deste trabalho foi adotado uma revisão bibliográfica integrativa, utilizado-se das bases de dados PubMed e SciELO, bem como DeCS e MeSH em inglês (COVID-19, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers e Mortality) e seus correspondentes em língua portuguesa e espanhola, combinados com o operador booleano "AND". Dado o exposto, tornou-se imperioso que a comunidade científica acumule dados clínicos para determinar se há uma ligação entre o uso de IECA, BRAs ou ambos e a mortalidade e morbidade da doença. Até que dados mais substanciais estejam disponíveis para orientar uma tomada de decisão mais precisa.

ABSTRACT

In late 2019, coming from a fish and wildlife market in China, COVID-19 quickly caused a major global outbreak, becoming a major public health problem, then considered a new pandemic. This disease is characterized by an infectious phase where flu-like symptoms predominate, evolving into a phase of respiratory distress and then a hyperinflammatory condition, which usually has worse outcomes. For this, SARS-CoV-2 uses ACE2 as a gateway to the cells where it replicates. However, this enzyme has an important regulatory function of SRA, which in abnormal situations generates deleterious effects on several systems. Therefore, the fact that SRA inhibitor drugs can positively regulate the expression of ACE2 generated inquiries about its possible therapeutic benefit during COVID-19. For the execution of this work an integrative literature review was adopted, using the PubMed and SciELO databases, as well as DeCS and MeSH in English (COVID-19, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers, and Mortality) and their correspondents in Portuguese and Spanish, combined with the Boolean operator "AND". Given the above, it has become imperative that the scientific community accumulate clinical data to determine whether there is a link between the use of ACE inhibitors, ARBs, or both, and disease mortality and morbidity. Until more substantial data are available to guide more accurate decision-making.

*Key words:*Angiotensin-
converting enzyme
inhibitors.Angiotensin I
Receptor Type 1
Blockers. COVID-
19.

Mortality

¹Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria;²Docente do Centro Universitário Santa Maria;³Docente do Centro Universitário Santa Maria;⁴Docente do Centro Universitário Santa Maria.

1. INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela nova síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é uma grande ameaça à saúde global. Oriunda da China, no final de 2019, estudos iniciais relataram a sua ligação direta com um único mercado de peixes e animais selvagens e os primeiros casos de infecção, indicando possível contaminação de animal para humano. Embora estudos posteriores tenham demonstrado cada vez mais o contágio de pessoas para pessoas através de contato direto ou gotículas no ar. O que desde então, causou um grande surto global e é um grande problema de saúde pública (M. PALÁCIOS CRUZ et al., 2020; CHIH-CHENG LAI et al., 2020).

A progressão da COVID-19 caracteriza-se por três fases: uma fase inicial de infecção - onde geralmente manifesta-se por sintomas gripais como congestão nasal, hiposmia, fadiga, tosse - seguida por uma fase de desconforto respiratório e, finalmente, culminando em um estado hiperinflamatório grave. Logo, pacientes portadores de comorbidades, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares (DCV), estão altamente representados entre aqueles que sofrem de um curso crítico da COVID-19 e eventualmente sucumbem a ela, indicando que essas morbidades clínicas podem predispor a um caminho de gravidade nesse grupo (SEBASTIAN CREMER et al., 2021).

Morfologicamente e microscopicamente falando, Axel Bauer et al. (2021) pontuaram em um estudo que o vírus SARS-CoV-2 se insere na célula através da interação de sua proteína spike trimérica ao receptor humano enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente em uma vasta superfície nos mais diversos órgãos. A razão pela qual o pulmão é o órgão mais afetado pela infecção está relacionada à extensa área de superfície (SPACCAROTELLA et al. 2021).

Essa enzima, por sua vez, desempenha um importante papel regulatório no sistema renina-angiotensina (SRA), transformando a angiotensina II (ANG II) em angiotensina 1-7 (ANG 1-7). Esta via funciona para se opor à via tradicional da ANG II – que são deletérios em quadros hiperinflamatórios e infecciosos -, causando vasodilatação, diminuindo a pressão arterial e proporcionando outros efeitos cardio e pneumoprotetores (BEATTIE RH STURROCK et al 2020).

Por outro lado, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) – são medicamentos modificadores da doença comumente usados na HAS e na maioria das DCVs -, possuem a capacidade de regular positivamente a expressão da ECA2. O que gerou preocupações e conflito de interesse

na comunidade acadêmica e científica, se uma maior disponibilidade do receptor de entrada para SARS-CoV2 pode resultar em aumento das taxas de infecção e maior gravidade da doença em pacientes com drogas moduladoras do SRA. Ou, em uma perspectiva mais esperançosa, resultando no aumento da atividade da ECA2 com a diminuição do ANG II plasmático ocasionados pelos efeitos farmacológicos dos inibidores do sistema renina-angiotensina seriam relevantes a ponto de modificar o curso da doença positivamente. (SEBASTIAN CREMER et al., 2021; EMIL L. FOSBØL et al., 2020).

Dado o exposto, justifica-se o interesse por essa temática pela persistência e relevância do COVID-19 atualmente, de tal maneira que representa indiscutivelmente a maior ameaça de doença para a população humana em um século. Não obstante, é de extrema valia associar essa doença com pacientes usuários de medicamentos moduladores do SRA, na qual se enquadram na indicação principalmente por DCV e doenças renais. Estas que possuem alta prevalência e relevância clínica.

2. METODOLOGIA

Este respectivo trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. A revisão integrativa, é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, a qual permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado. Combina também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular. Ou seja, busca selecionar e estudar trabalhos científicos já evidenciados a fim de solucionar questões ainda pertinentes referente ao tema através da convergência de ideias, dados estatísticos e argumentações dos resultados obtidos (MARCELA TAVARES DE SOUZA et al., 2010).

O cumprimento desses padrões definidos para enquadramento da revisão como integrativa seguirá através da identificação da temática e definição do problema a ser respondido na pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão das fontes bibliográficas a serem selecionadas; pesquisa e agrupamento dos estudos nas bases de dados em questão; análise criteriosa dos artigos que serão escolhidos conforme critérios pré-estabelecidos; categorização dos estudos; avaliação e interpretação e exposição dos resultados consoante a estruturação da revisão integrativa.

Definida a temática da presente pesquisa, será pautada o seu seguimento no sentido de responder à questão norteadora: Existe evidência de redução de mortalidade por COVID-19 nos pacientes que já são usuários de IECA e/ou BRA apresentado pela literatura?

Como critérios de inclusão serão definidos os descritos a seguir: artigos publicados na íntegra no período de 01/01/2020 a 03/02/2023; disponíveis eletronicamente, em inglês, espanhol ou português; realizados com seres humanos e que abordem a temática selecionada. Serão excluídos: editoriais; cartas ao editor; dissertações; teses; livros; relatos de experiência; estudos que não abordarem a relação do COVID-19 com fármacos inibidores do SRA e os trabalhos duplicados irão ser contabilizados uma única vez.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para desenvolvimento da pesquisa, utilizou-se descritores universais por intermédio de consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), oferecido pela plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine, sendo selecionados os descritores em inglês (COVID-19, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers e Mortality), espanhol (COVID-19, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, Bloqueadores del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II e Mortalidad) e português (COVID-19, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II e Mortalidade).

Estes, combinados, resultaram na seguinte estratégia de busca: em inglês “(((COVID-19) AND (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors)) AND (Angiotensin II Type 1 Receptor)) AND (Mortality)”, em espanhol “(((COVID-19) AND (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina)) AND (Bloqueadores del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II)) AND (Mortalidad)” e em português “(((COVID-19) AND (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina)) AND (Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina I)) AND (Mortalidade)”. Utilizou-se como fonte de busca dos dados eletrônicos o PubMed Central® (PMC) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Sequencialmente, ocorreu o processo elaborativo de uma revisão integrativa conforme descrito, em prol de chegar-se a um denominador comum a respeito da questão norteadora.

Novo Coronavírus

No fim de 2019, em Wuhan, Hubei, China, uma série de casos de pneumonia viral de etiologia até então desconhecida gerou agravamento no sistema de saúde pública, culminando com mortalidade acentuada na comunidade local. Logo, os primeiros ensaios laboratoriais descobriram - através de uma análise de sequenciamento profundo de amostras do trato respiratório inferior -, e a identificaram como uma infecção de um novo coronavírus chamado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) responsável pela doença COVID-19. O qual espalhou-se rapidamente pelo mundo, gerando preocupação às diversas organizações políticas mundiais e a comunidade científica (SPACCAROTELLA et al., 2021).

Consoante Prasin K. Datta et al (2020), mais precisamente no final de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o novo coronavírus (2019-nCoV) era uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (ESPII). No mês seguinte, o mesmo foi nomeado SARS-CoV-2 pelo grupo de estudo de coronavírus do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus. E a OMS nomeou-o oficialmente como doença do coronavírus (COVID-19). Um mês depois, 11 de março de 2020, esta mesma organização declarou a COVID-19 uma pandemia, desde então, essa emergente doença carrega esse status.

Para Prasin K. Datta et al (2020), a disseminação mundial deste vírus da China está associada a viagens internacionais e subsequente transmissão comunitária. Corroborando com essa narrativa, os mesmos autores concluem que o SARS-CoV-2 é mais virulento, com poder de infectar um número maior de indivíduos em todo o mundo, do que os vírus de epidemias anteriores: o da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).

A COVID-19 afeta predominantemente indivíduos com morbidades, nas quais dentre as principais temos: hipertensão (31,2% dos pacientes hospitalizados), doenças cardiovasculares e diabetes. Ademais, pacientes com hipertensão são mais susceptíveis à descompensação e propensos a precisar de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI) (58,3% daqueles que foram admitidos na UTI tinham hipertensão em comparação com 21,6% daqueles que não estavam) (BEATTIE RH STURROCK et al., 2020)

Consoante dados da Universidade de Medicina John Hopkins – referência em estatísticas da COVID-19-, tem-se um montante de 243.154.233 casos confirmados e de 4.941.160 de óbitos até a sexta feira, 22 de outubro de 2021.

De fato, a mortalidade da COVID-19 é maior do que a da gripe sazonal, o que sugere métodos alternativos de toxicidade do vírus SARS-CoV-2. Justificando essa afirmativa, dados

de 138 pacientes hospitalizados relataram que 16,7% dos pacientes desenvolveram arritmia e 7,2% sofreram lesão cardíaca aguda. Além disso, dos 138 pacientes, eles relataram que 36 pacientes (26,1%) foram transferidos para a unidade de terapia intensiva (UTI) devido a complicações, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo (61,1%) dos 138 pacientes, 64 (46,4%) tinham uma ou mais condições médicas coexistentes. Hipertensão (31,2%), diabetes (10,1%), doenças cardiovasculares (14,5%) e malignidade (7,2%) foram as condições coexistentes mais comuns. Por outro lado, em comparação com os que não precisaram de internação na UTI, os que tiveram desfecho na unidade de terapia intensiva eram significativamente mais velhos (SPACCAROTELLA et. al. 2021).

Embora o conhecimento prévio da patogênese da SARS facilite muito nossa compreensão da patogênese da COVID-19, sua fisiopatologia ainda permanece limitada e baseia-se em grande parte em observações clínicas e alguns achados de autópsia. Porém, sabe-se que um alvo potencial para intervenção terapêutica é a ECA2, uma peptidase no SRA. Esta enzima desempenha um papel crucial na infecção por SARS e acredita-se que sirva como um dos principais receptores de entrada para o SARS-CoV-2 em humanos (PRASUN K. DATTA et al 2020).

Raymond Pranata et al (2020) defendeu a seguinte hipótese fisiopatológica: para entrar nas células hospedeiras, a proteína spike de superfície viral (S) do SARS-CoV 2 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 através da ativação da proteína spike pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Tal estudo ainda sugere que essa complexa interação entre a ECA2 e o sistema renina angiotensina pode fornecer insights sobre a cura da COVID-19.

Mais detalhadamente, o patógeno causador da doença em questão entra nas células humanas através da ECA2, que por sua vez desempenha um importante papel regulatório no sistema renina-angiotensina. Nesse contexto, a ampla expressão da ECA2 em muitos tecidos orgânicos pode fornecer uma explicação para por que a COVID-19 é uma doença sistêmica que pode afetar vários sistemas orgânicos além dos pulmões, incluindo o coração, trato gastrointestinal ou sistema nervoso central. Achados experimentais sugerem que a inibição farmacológica do SRA (através de seus maiores exemplares: IECA e BRA) pode aumentar a expressão dessa enzima em órgãos, incluindo o coração, intestino, rim, ou trato urogenital, embora existam estudos conflitantes (AXEL BAUER et al 2021)

Com base nesta explicação, os mesmos Axel Bauer et al (2021), afirmaram que surgiram grandes preocupações com base nas considerações mecanicistas de que o aumento da expressão de ECA2 poderia afetar negativamente a progressão da COVID-19, aumentando

a disponibilidade dos receptores alvo, portas de entrada para o vírus. Essas preocupações foram reforçadas pela observação de que cursos graves ocorreram principalmente em pacientes com morbidades tipicamente tratados com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II. No entanto, devido ao seu efeito anti-inflamatório, o aumento da expressão de ECA2 também pode induzir efeitos benéficos na COVID-19.

Por fim, enquanto a maioria dos pacientes é assintomática ou desenvolve apenas sintomas brandos – sendo os mais comuns: febre, fadiga, e tosse seca - (BEATTIE RH STURROCK et al 2020) semelhantes aos da gripe, um número baixo, mas notável, de pacientes experimenta quadros mais graves que podem levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos (MOF) e morte (RAYMOND PRANATA et al 2020).

De uma maneira geral, a história do paciente, parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos e imagens são importantes para auxiliar o processo de diagnóstico. Não obstante, o método padrão-ouro da COVID-19 é alcançado através da identificação molecular do SARS-CoV-2 usando testes de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase quantitativa da transcriptase reversa (RT-qPCR) ou o sequenciamento de genes virais. Em alguns países, testes sorológicos rápidos também são implementados para complementar o diagnóstico molecular. (M. PALÁCIOS CRUZ et al 2020)

No entanto, muitas realidades, de baixos recursos, não estão equipadas com capacidade laboratorial e de recursos humanos suficiente para realizar identificação molecular maciça. Logo, a falta de recursos, leva a atrasos entre o teste e a confirmação, durante os quais o julgamento clínico e outros exames laboratoriais menos específicos são cruciais (GITA VITA SORAYAA, 2020)

Ainda segundo a meta análise de Gita Vita Sorayaa (2020), descobrimos que os níveis de leucócitos, neutrófilos, dímero D e PCR foram significativamente maiores em pacientes infectados pela COVID-19 com condição grave do que naqueles com condição não grave. Ao contrário, as contagens de linfócitos e trombócitos foram significativamente menores em pacientes graves infectados.

Em síntese, a contagem de trombócitos foi significativamente menor em comparação com infecções não relacionadas ao vírus, e persistentemente baixa na doença grave, o que implica que a medição de trombócitos é um parâmetro laboratorial fundamental tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico. Por outro lado, as contagens de leucócitos e neutrófilos foram significativamente menores na COVID-19 em comparação com infecções não relacionadas a ela, mas contrastantemente maiores em casos graves em relação à doença

não grave. E embora os níveis de linfócitos, dímero D e PCR não tenham sido significativamente diferentes entre casos de infectados por corona vírus e não infectados, todos os três são indicadores eficazes para casos graves (GITA VITA SORAYAA, 2020)

Enquanto isso, muitos laboratórios de pesquisa estão atualmente procurando um tratamento que elimine a infecção, seja com medicamentos que já fazem parte da indústria farmacêutica e são usados para outras doenças, ou procurando novas alternativas mais específicas para o vírus, já que nenhum tratamento específico está atualmente disponível para a infecção ativa, com evidências que realmente respaldem seu uso. Portanto, o que temos de melhor é a prevenção por intermédio de medidas socioeducativas e pela vacinação em massa (M. PALÁCIOS CRUZ et al 2020)

Enzima Conversora de Angiotensina 2 e a Infecção por Sars-Cov-2

A ECA2 é uma proteína transmembrana tipo I constituída morfologicamente por um domínio N-terminal extracelular contendo o sítio catalítico e uma cauda C-terminal intracelular (SPACCAROTELLA et. al. 2021).

Antes, entendendo um pouco sobre o SRA, temos que ele é composto por duas vias. Ambas as vias começam com a renina, que é produzida pelo rim – através de estímulos como hiperatividade adrenérgica; diminuição sérica de NaCl e diminuição de pressão de perfusão – convertendo o angiotensinogênio do fígado em angiotensina I (ANG I). (SILVA et al 2019).

Em seguida, na primeira via, a ANG I é convertida em ANG II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Por seguinte, a ANG II se liga ao seu receptor, o receptor ANG II tipo 1 (AT1R). Isso aumenta a pressão arterial, causando vasoconstrição, retenção de sódio, aumento do cronotropismo e da proliferação celular. A segunda via é uma via independente da ECA, pela qual uma enzima diferente, a ECA2, converte ANG I em angiotensina-1-9 (ANG-1-9) e ANG II em ANG 1-7. O ANG-1-7 interage com dois receptores diferentes: o “Mas” e o receptor ANG II tipo 2 (AT2R). Esta via funciona para se opor às ações da via dependente da ECA, causando vasodilatação, diminuindo assim a pressão arterial e tendo outros efeitos cardioprotetores (BEATTIE RH STURROCK et al 2020). Logo, a ECA2 influencia a ECA alterando a proporção de Ang II e Ang (1-7), modulando efetivamente o equilíbrio entre vasoconstritores e vasodilatadores dentro do coração e do rim (PRASUN K. DATTA et al 2020).

Em humanos, Spaccarotella et. al. (2021) pontuou que a ECA2 foi altamente expressa em células epiteliais alveolares pulmonares e células epiteliais do intestino delgado,

consistentemente com possíveis vias de transmissão viral do SARS-CoV-2, já que os sistemas respiratório e gastrointestinal compartilham interfaces com o ambiente externo, e associadamente servem como porta de entrada para o vírus. Com essa informação, temos que essa expressão epitelial, juntamente com sua presença no endotélio vascular, também fornece um primeiro passo na compreensão da patogênese das principais manifestações da doença SARS, em particular no pulmão. Porém, deve-se dar a devida atenção à expressão de ECA2 no revestimento dos vasos sanguíneos, pois pode contribuir para o risco de eventos trombóticos, por ativação maciça de fatores da coagulação e plaquetas, bem como de monócitos e neutrófilos (BEATTIE RH STURROCK et al 2020).

Importante ressaltar que consoante Muthiah Vaduganathan et al (2020) os níveis circulantes de ECA2 solúvel são baixos e o papel da ECA2 nos pulmões parece ser relativamente mínimo em condições normais, mas pode ser regulado positivamente em certos estados clínicos – tais como doenças cardiovasculares e doenças renais. Não obstante, estudos de Car, et al revelaram a expressão gênica ACE2, codificadora da enzima ECA2, significativamente maior no pulmão de fumantes em comparação com não fumantes, sugerindo que essa classe de pessoas pode ser mais suscetível à COVID-19. Acrescentando, a expressão desse gene pode ser regulada pela idade, justificando o predomínio da infecção e desenvolvimento de doença grave em indivíduos de idade avançada.

Notavelmente, também foi observado que pacientes graves com corona vírus tinham níveis aumentados de angiotensina II e IL-6. O qual pode ser potencialmente explicado pelo fato de que a ECA2 ocupada e regulada negativamente pelo SARS-CoV-2 é incapaz de hidrolisar a angiotensina II, ou seja, perde sua funcionalidade de degradação desta substância. A partir desta explicação, surgiu a hipótese de que pacientes infectados podem ter altos níveis de angiotensina II, porque o SARS CoV-2 causa disfunção da ECA2 no corpo humano, suscitando nos desfechos deletérios da ANG II diante do quadro infeccioso (SU JIN LEE et al 2021).

E esta regulação negativa da atividade da ECA2 nos pulmões facilita a infiltração inicial de neutrófilos em resposta à vasodilatação resultante do acúmulo de angiotensina II sem oposição e da ativação local do SRAA. De tal modo que esse hormônio pode ser parcialmente responsável pela lesão de órgãos na Covid-19. Uma vez que a administração da ECA2 recombinante - em um grupo de pacientes com uma fase da doença mais grave -, pareceu reverter esse processo devastador de lesão pulmonar em modelos pré-clínicos de outras infecções virais. Para Muthiah Vaduganathan et al (2020), além de ter reduzido os níveis deletérios de angiotensina II em um ensaio de fase 2 avaliando a SDRA.

A Terapia com Inibidores do SRA para Infecção por Sars-Cov-2

Os inibidores da ECA desempenham um papel vital no SRA, regulando o potente vasoconstritor angiotensina II. Todos os medicamentos que compõem essa classe compartilham a mesma estrutura básica; no entanto, suas individualidades dizem respeito à estrutura de seu grupo funcional (ligante): carboxila, sulfidril ou fosfinil. Esses grupos são, em parte, responsáveis por diferenças nos perfis farmacocinéticos e de segurança desses agentes. Logo, temos descritos alguns fármacos e suas particularidades: Captopril e lisinopril são os únicos que não são pró-fármacos que exigem ativação através da biotransformação hepática, já o lisinopril é o único que não requer metabolização pelo fígado (R. H. PIEPHO 2000).

Ainda, de acordo com Phiepho (2000), em síntese, são medicamentos bem tolerados, sendo hipotensão, tosse e hipercalemia os efeitos adversos mais frequentemente relatados para toda a classe. Outrossim, deve-se levar em consideração alguns fatores quanto a seletividade do IECA – como as diferenças de potência, afinidade pela ECA, farmacocinética e toxicidade relacionadas às propriedades estruturais do medicamento (R. H. PIEPHO 2000).

Os antagonistas dos receptores tipo 1 da angiotensina II (BRAs), por sua vez, tornaram-se medicamento de extrema relevância e popularidade, diante de situações clínicas nas quais estão primariamente indicadas, sendo de grande importância no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca e na proteção contra nefropatia diabética.

Atualmente, são clinicamente disponíveis através de oito representantes (azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan), embora suas disponibilidades variem entre países. Com isso, agem usando diferentes bolsas de ligação no receptor, que estão associadas a diferenças nos tempos de dissociação e, na maioria dos casos, antagonismo aparentemente intransponível. Assim como suas propriedades físico-químicas variam entre si, incluindo a passagem pela barreira hematoencefálica (MARTIN C MICHEL et al 2013).

Tendo em vista essa base farmacológica teórica, anteriormente foi sugerido que os inibidores da IECA e BRA poderiam ser usados em pacientes com pneumonia por COVID-19. No entanto, um estudo realizado em ratos mostrou que losartan e olmesartan mostraram aumentar a expressão cardíaca da ECA2 cerca de 3 vezes após o tratamento crônico (28 dias). O que gerou dúvidas a respeito da manutenção do uso de BRA no curso da doença. No entanto, sabe-se que a diminuição da ECA2 está relacionada com o aumento da ANGII através da hiperatividade da ECA por ausência de oposição. Mediando, assim, o aumento da

patologia pulmonar e facilitando a progressão dos processos inflamatórios e de hipercoagulação (SPACCAROTELLA et. al. 2021)

Após estudos semelhantes, Beattie RH Sturrock et al (2020) pontaram que, em associação, esses medicamentos - os IECA e BRA - causaram aumento da atividade da ECA2, mas não aumentaram a expressão de mRNA da mesma. Além disso, o IECA, mesmo não sendo capaz de bloquear SRA, aumentou o ANG-1-7 plasmático 1,8 vezes e diminuiu o ANG II plasmático. Ao passo que o BRA resultou em níveis plasmáticos aumentados de ANG II e ANG-1-7 e aumento da atividade cardíaca da ECA2. Ou seja, IECAs e BRAs, provavelmente não apenas diminuem a pressão arterial inibindo a primeira via (dependente da ECA) do SRA, mas também estimulando a segunda via dependente da ECA2, que tem efeitos regulatórios negativos na primeira via.

Todavia, apesar dessa indagação no mundo científico, acerca da incerteza teórica se a regulação farmacológica da ECA2 pode realmente influenciar na capacidade de infecção do SARS-CoV-2, sabe-se que há um claro potencial de danos relacionados à retirada de fármacos inibidores do SRAA em pacientes em condições estáveis. Uma vez que estabelecem benefícios comprovados na proteção do rim e do miocárdio, e sua retirada estando diretamente relacionada com descompensação clínica em pacientes de alto risco – como aqueles que têm insuficiência cardíaca ou tiveram infarto do miocárdio (MUTHIAH VADUGANATHAN et al 2020).

Por fim, os dinamarqueses Emil L. Fosbøl et al. (2020) realizaram um estudo construído através de análises de base populacional de dados de um país inteiro com bancos de dados abrangentes e validados. Não obstante, ele inclui análises de suscetibilidade e desfechos, e com isso os resultados sugerem que não há associação entre o uso de IECA/BRA e o diagnóstico de COVID-19 ou em desfechos entre pacientes infectados. O que exemplifica a não unanimidade dos autores e a necessidade de mais estudos que tratem do tão relevante tema na atualidade, principalmente em tempos obscuros de pandemia e calamidade global.

REFERÊNCIAS

BAUER, A. et al. “Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial.” **The Lancet Respiratory medicine**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 863-872, 2021. doi:10.1016/S2213-2600(21)00214-9

CREMER, S. et al. “Angiotensin II receptor blocker intake associates with reduced markers of inflammatory activation and decreased mortality in patients with cardiovascular comorbidities and COVID-19 disease.” **PloS one**, [S.L.], v. 16, n. 10. 21 Oct. 2021, doi:10.1371/journal.pone.0258684

CRUZ, M. P. et al. “COVID-19, a worldwide public health emergency.” “COVID-19, una emergencia de salud pública mundial.” **Revista clinica espanola**, [S.L.], v. 221. n. 1, p. 55–61, 20 Mar 2020, doi:10.1016/j.rce.2020.03.001

DATTA, P. K. et al. “SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy.” **Theranostics**, [S.L.], v. 10, n. 16, p. 7448-7464. 12, 2020, doi:10.7150/thno.48076

FOSBØL, E. L. et al. “Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality.” **JAMA**, [S.L.], v. 324, n. 2, p. 168-177. 2020, doi:10.1001/jama.2020.11301

LAI, C.-C. et al. “Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges.” **International journal of antimicrobial agents**, [S.L.], v. 55, n.3, 2020, doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.1059

LEE, S. J. et al. “Possible Benefit of Angiotensin II Receptor Blockers in COVID-19 Patients: A Case Series.” *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*: **JRAAS**, [S.L.], vol. 2021. 13 May. 2021, doi:10.1155/2021/9951540

MICHEL, M. C. et al. “A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists” **Pharmacol Rev**, [S.L.], 2013, doi: 10.1124/pr.112.007278.

PIEPHO, R. W. “Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors.” **American journal of health-system pharmacy: AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, [S.L.], v. 57, 2000, doi:10.1093/ajhp/57.suppl_1.S3

PRANATA, R. et al. “The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis.” **Diabetes & metabolic syndrome**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 983-990, 2020, doi:10.1016/j.dsx.2020.06.047

SOUZA, M. T. de et al. “Revisão integrativa: o que é? Como fazer isso?”. **Albert Einstein Instituto Israelita de Pesquisa e Ensino**, [Einstein (São Paulo)], v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

SORAYA, G. V. et al. “Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis.” **Medicina clinica**, [S.L.], v. 155, n. 4, p. 143- 151, 2020, doi:10.1016/j.medcli.2020.05.017

SPACCAROTELLA, C. et al. “Therapy with RAS inhibitors during the COVID-19 pandemic”. **Journal of Cardiovascular Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 329-334, 2021. doi: 10.2459/JCM.0000000000001160

STURROCK, B. R. et al. “The renin-angiotensin system - a therapeutic target in COVID-19?.” **Clinical medicine**, London – England, v. 20, n. 4, e. 72-75. doi:10.7861/clinmed.2020-0146

VADUGANATHAN, M. et al. “Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.” **The New England journal of medicine**, [S.L.], v. 382, n. 17, p. 1653-1659, 2020, doi:10.1056/NEJMsr2005760