

SARS-COV-2: UM INTRUSO NO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

SARS-COV-2: AN INTRUDER IN THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM

Inês Cunha¹, Daniel Aparício¹, Andreia Lopes¹, Inês Bagnari², Joana Cunha¹, Rui Marques³, Vera Romão⁴.

1 – Interna/o de formação específica de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

2 – Interna de formação específica de Cirurgia Geral, Hospital de Santo Espírito de Angra do Heroísmo.

3 – Assistente hospitalar graduado de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

4 – Assistente hospitalar de Medicina Interna, Centro Hospitalar Tondela-Viseu.

Contactos da 1ª autora:

Morada: Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Avenida Rei Dom Duarte, 3504-509, Viseu, Portugal.

E-mail: inesfroiscunha@hotmail.com

<https://doi.org/10.58043/rpbr.76>

Resumo

Introdução: O novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) utiliza a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2) para entrar nas células. Teoriza-se que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs II) possam aumentar a expressão desta enzima, levantando a hipótese destes fármacos aumentarem a suscetibilidade à coronavirus disease 2019 (COVID-19) e se associarem a um pior prognóstico desta doença. Contudo, estudos subsequentes mostram efeitos neutros destes fármacos e outros até benéficos, tornando-se essencial mais investigação para apurar o real impacto destas classes de fármacos na apresentação, curso e prognóstico da COVID-19.

Objetivo: Nos doentes internados por COVID-19, analisar as diferenças entre o grupo de doentes que realizava IECAs ou ARAs II (gIECA/ARA) e o grupo que não realizava estes fármacos (gNãoIECA/ARA), quanto a características demográficas, prevalência de comorbilidades, presença de sintomas mais frequentes de COVID-19, alterações analíticas, gasométricas e radiológicas, sobreinfecção bacteriana, necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos, duração do internamento e mortalidade.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes internados por COVID-19, no Centro Hospitalar Tondela-Viseu, de 15 de Março a 18 de Maio de 2020, com recurso aos dados dos processos clínicos do Clínico e ALERT[®] e análise estatística através do programa SPSS[®].

Resultados: Dos 89 doentes incluídos no estudo, 38.20% eram mulheres. A idade média dos doentes foi de 73.26 ± 16.26 anos. Cinquenta e cinco por cento eram hipertensos e 33.71% dos doentes da amostra estavam sob IECAs ou ARAs II. A média de idades foi idêntica nos dois grupos (77.93 ± 10.40 no gIECA/ARA vs 70.88 ± 18.17 anos no gNãoIECA/ARA, $p=0.264$); 46.67% eram mulheres no gIECA/ARA e 33.90% no gNãoIECA/ARA ($p=0.241$). A prevalência de diabetes mellitus (DM) foi superior no gIECA/ARA (43.33 vs 22.03%, $p=0.037$), assim como a insuficiência cardíaca (IC) (36.67% vs 27.12%, $p=0.354$). A dispneia foi mais frequente no gIECA/ARA (56.67 vs 54.24%, $p=0.828$), mas não a tosse, nem a febre (46.67 vs 50.85%, $p=0.709$ e 40.00 vs 54.24%, $p=0.204$). Não se verificaram diferenças significativas nos parâmetros analíticos e gasométricos, no serviço de urgência, entre o gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA, nomeadamente no valor médio de leucócitos (respectivamente, 11.73 vs $9.03 \times 10^9/L$, $p=0.186$), neutrófilos (8.56 vs $6.63 \times 10^9/L$, $p=0.112$), linfócitos (1.16 vs $1.21 \times 10^9/L$, $p=0.714$), plaquetas (212.59 vs $209.69 \times 10^9/L$, $p=0.881$), proteína C reativa (6.69 vs 8.48 mg/dL, $p=0.247$), procalcitonina (1.12 vs 3.73 ng/mL, $p=0.472$), pH do sangue arterial (7.44 vs 7.45, $p=0.820$), lactatos (1.85 vs 1.43 mmol/L, $p=0.172$) e a razão PaO₂/FiO₂ (248.02 vs 271.70, $p=0.228$). A percentagem de doentes com evidência de pneumonia na radiografia do tórax foi idêntica nos dois grupos (50.00 vs 64.41%, $p=0.191$), assim como a percentagem de doentes que iniciaram antibioterapia por suspeita de sobreinfecção bacteriana (60.00 vs 67.80%, $p=0.466$). Necessitaram de cuidados intensivos 13.33% dos doentes do gIECA/ARA e 10.17% do gNãoIECA/ARA ($p=0.728$). A média da duração do internamento foi ligeiramente superior no gIECA/ARA (20.13 vs 15.75 dias, $p=0.246$), mas a mortalidade foi inferior (10.00 vs 16.95%, $p=0.530$).

Conclusões: Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto a idade e distribuição de géneros. Como expectável, no gIECA/ARA foram mais prevalentes comorbilidades como a DM e a IC. Por outro lado, também não se observaram diferenças com significância estatística entre os dois grupos quanto a sintomatologia da COVID-19, alterações analíticas, gasométricas e radiológicas, presença de pneumonia, suspeita de sobreinfecção, necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos, duração do internamento e mortalidade. Assim, apesar do alarme inicial quanto aos possíveis efeitos prejudiciais dos IECAs e ARAs II na COVID-19, estudos posteriores não confirmaram esta hipótese. O presente estudo, ao não encontrar diferenças significativas no que se refere à apresentação, curso e prognóstico da doença entre doentes sob IECAs e ARAs II e doentes que não realizavam estes fármacos, vai também de encontro às recomendações de várias sociedades da área da hipertensão arterial, que defendem a manutenção desta terapêutica em doentes com COVID-19.

Palavras-Chave:

Hipertensão arterial,
Inibidores da Enzima
de Conversão da
Angiotensina,
Antagonistas dos
Receptores da
Angiotensina II,
COVID-19,
SARS-CoV-2,
Pneumonia.



Abstract

Introduction: The new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) uses angiotensin-2 converting enzyme (ACE 2) to enter cells. It is theorized that the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) would increase this enzyme expression, raising the hypothesis that these drugs increase the susceptibility to coronavirus disease 2019 (COVID-19) and could be associated with a worse prognosis. However, subsequent studies show neutral effects and others even beneficial of these drugs, making further investigation essential to ascertain the real impact of these drug classes on the presentation, clinical course and prognosis of COVID-19.

Objective: Analyze in patients hospitalized due COVID-19 the differences between the group of patients taking ACEIs or ARB (gACEI/ARB) and the group not taking these drugs (gNoACEI/ARB), regarding demographic characteristics, prevalence of comorbidities, common symptoms of COVID-19, blood test, arterial blood gas and radiological alterations, bacterial superinfection, admission to intensive care unit, length of stay and mortality.

Material and Methods: Retrospective study of patients hospitalized by COVID-19, at Centro Hospitalar Tondela-Viseu, from March 15 to May 18, 2020, using data from the clinical files of Sclínico and ALERT[®] and statistics analysis through SPSS[®].

Results: Of the 89 patients included in the study, 38.20% were women. The mean age in the sample was 73.26 ± 16.26 years. 55.06% had arterial hypertension, 33.71% of patients in the sample were on ACEIs or ARBs. The mean age was identical in both groups (77.93 ± 10.40 in the gACEI/ARB vs 70.88 ± 18.17 years in the gNoACEI/ARB, $p=0.264$). 46.67% were women in the gACEI/ARB and 33.90% in the gNoACEI/ARB ($p=0.241$). The prevalence of diabetes mellitus (DM) was higher in the gACEI/ARB (43.33 vs 22.03%, $p=0.037$), as well as heart failure (HF) (36.67% vs 27.12%, $p=0.354$). Dyspnea was more frequent in the gACEI/ARB (56.67 vs 54.24%, $p=0.828$), but not cough or fever (46.67 vs 50.85%, $p=0.709$ and 40.00 vs 54.24%, $p=0.204$). There were no significant differences in the blood test and arterial blood gas parameters, in the emergency department, between gACEI/ARB and gNoACEI/ARB, namely in the mean value of leukocytes (respectively, 11.73 vs $9.03 \times 10^9/L$, $p=0.186$), neutrophils (8.56 vs $6.63 \times 10^9/L$, $p=0.112$), lymphocytes (1.16 vs $1.21 \times 10^9/L$, $p=0.714$), platelets (212.59 vs $209.69 \times 10^9/L$, $p=0.881$), C-reactive protein (6.69 vs 8.48 mg/dL, $p=0.247$), procalcitonin (1.12 vs 3.73 ng/mL, $p=0.472$), arterial blood pH (7.44 vs 7.45 , $p=0.820$), lactates (1.85 vs 1.43 mmol/L, $p=0.172$) and the PaO₂/FiO₂ ratio (248.02 vs 271.70 , $p=0.228$). The percentage of patients with evidence of pneumonia on chest X-rays was identical in both groups (50.00 vs 64.41%, $p=0.191$) and also the percentage of patients who started antibiotic therapy for suspected bacterial superinfection (60.00 vs 67.80%, $p=0.466$). 13.33% of gACEI/ARB and 10.17% of gNoACEI/ARB patients required admission to intensive care unit ($p=0.728$). The mean length of stay was slightly longer in gACEI/ARB (20.13 vs 15.75 days, $p=0.246$), but mortality was lower (10.00 vs 16.95%, $p=0.530$).

Conclusions: There were no statistically significant differences between the two groups regarding age and gender distribution. As expected, in gACEI/ARB, comorbidities such as DM and HF were more prevalent. On the other hand, there were also no statistically significant differences between the two groups in terms of symptoms of COVID-19, blood test, arterial blood gas and radiological changes, presence of pneumonia and bacterial superinfection, need for admission to intensive care unit, length of stay and mortality. Thereby, despite the initial alarm about the possible harmful effects of ACEIs and ARBs on COVID-19, further studies did not confirm this hypothesis. The present study, by not finding significant differences between the presentation, clinical course and prognosis of the disease between patients under ACEIs or ARBs and patients who were not taking these drugs, also meets the recommendations of several societies in the arterial hypertension area, which recommend the maintenance of this therapy in patients with COVID-19.

Keywords:

Arterial hypertension, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers, COVID-19, SARS-CoV-2, Pneumonia.

Introdução

Em Dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi detetado um cluster de casos de pneumonia de causa desconhecida cujo agente causal viria a ser identificado, no mês seguinte, como o novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) e a doença causada por este foi mais tarde designada *coronavirus disease 2019* (COVID-19).^{1,2}

Foi constatado que a hipertensão arterial (HTA) era a comorbilidade mais frequente nos doentes com COVID-19, estando presente em 17.1% dos doentes infetados por SARS-CoV-2 de acordo com uma metanálise.³

O SARS-CoV-2 liga-se às células do hospedeiro e entra nestas ligado a uma enzima conversora da angiotensina

2 (ECA 2), que está presente na superfície das células alveolares tipo II nos pulmões.⁴ A ECA 2 tem como função degradar a angiotensina II em angiotensina 1-7 e a angiotensina I em angiotensina 1-9. Ao reduzir os efeitos da angiotensina II, desencadeia vasodilatação e excreção renal de água e sódio, reduzindo a pressão arterial, mas também tem efeitos anti-inflamatórios, anti-fibróticos, antioxidantes e anti-apoptose das células epiteliais alveolares.⁴⁻⁶ Foi sugerido que a ligação do SARS-CoV-2 a ECA 2 poderia atenuar a atividade da ECA 2, aumentando a atividade da angiotensina II, levando a vasoconstrição, inflamação e dano oxidativo, o que aumentaria o risco de lesão pulmonar aguda.⁴⁻⁶

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) atuam inibindo a ECA, enzima homóloga

da ECA 2, mas com funções contrárias. Ao fazê-lo, os IECAs evitam a transformação da angiotensina I em angiotensina II.⁷ Já os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs II) ligam-se ao recetor tipo 1 da angiotensina II, impedindo a ação desta.⁷

O facto de se ter verificado que a HTA era uma das comorbilidades mais comum dos doentes com COVID-19 e a descoberta que a entrada do vírus nas células do hospedeiro se fazia através da ECA-2, levou a especulação que os IECAs e ARAs II ao inibirem o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentariam a expressão da ECA 2 e consequentemente a entrada do vírus e a replicação viral, aumentando a suscetibilidade a infeção por SARS-CoV-2 e a sua gravidade.⁸ Esta hipótese foi levantada pela primeira vez, num comentário publicado pela *Lancet Respiratory Medicine*, que sugeria que doentes hipertensos sob estes fármacos deveriam ser monitorizados, no contexto da pandemia COVID-19.⁸ Por outro lado, num estudo de 2005, sobre o SARS-CoV, investigadores sugeriram que após a ligação ao ECA 2, o vírus reduziria a expressão do ECA 2 nas células, resultando na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que por sua vez aumentaria o risco de lesão pulmonar aguda.⁹ Se o mesmo se aplicasse ao SARS-CoV-2, foi teorizado que o uso de fármacos inibidores deste sistema poderiam melhorar o prognóstico do doentes com COVID-19, ao contrário do postulado no comentário da *Lancet*.¹⁰ Foi também teorizado que os IECAs e ARAs II bloqueariam o recetor ECA 2, desativando a entrada viral nas células.¹¹ Já Li *et al.*, propuseram que a inibição da ECA por IECAs poderia estimular um feedback negativo (dada a falta de angiotensina II, com suprarregulação dos recetores ECA 2 e diminuição da inflamação).¹²

Contudo, numa revisão de 12 estudos não se verificou associação entre o uso de IECAs e ARAs II e a expressão da ECA 2, não parecendo haver assim suporte para a hipótese destes fármacos aumentarem a suscetibilidade ou gravidade da infeção COVID-19, nem o contrário.¹³ Quanto a estudos analisando populações de doentes com COVID-19 sob estes anti-hipertensores, os resultados também foram inconsistentes. Quando analisados os doentes italianos infetados nos primeiros meses do surgimento da doença, verificou-se que 30% dos doentes que faleceram estavam sob IECAs e 17% sob ARAs II,

valores que não foram necessariamente surpreendentes tendo em conta a prevalência da HTA e outras doenças cardiovasculares e renais com indicação para realização destes fármacos.¹⁴ Noutro estudo italiano que comparou doentes infetados com SARS-CoV-2 com não infetados, o uso de IECAs e ARAs II foi superior no grupo de doentes infetados, mas tal foi explicado pela maior prevalência de doença cardiovascular em relação ao grupo controlo.¹⁵

Vários outros estudos em doentes hipertensos hospitalizados por COVID-19, compararam doentes sob IECAs ou ARAs II com doentes que não realizavam estes fármacos e verificaram que não havia diferenças significativas entre grupos quanto à gravidade da infeção, perfil analítico, necessidade de internamento, nomeadamente em cuidados intensivos, duração do internamento ou mortalidade hospitalar.¹⁶⁻²⁰ De facto numa metanálise de 12 artigos com dados de mais de 19000 casos de COVID-19, a toma de IECA e ARAs II não se associou a maior risco de infeção por COVID-19, nem gravidade ou mortalidade.¹² Na verdade, nos doentes hipertensos, a toma de IECAs e ARAs II associou-se a um menor risco de mortalidade comparando com aqueles que estavam sob outros anti-hipertensores.¹²

Assim, não parecem existir evidências que o uso de IECAs e ARAs II aumente o risco de contrair COVID-19 e de um pior prognóstico, como inicialmente postulado, o que levou a que, em Março de 2020, várias sociedades, como a *European Society of Hypertension*, o *Council on Hypertension* da *European Society of Cardiology*, a *British Cardiovascular Society*, a *British Society for Heart Failure*, a *Hypertension Canada*, a *Canadian Cardiovascular Society*, a *Canadian Heart Failure Society*, a *American Heart Association*, a *Heart Failure Society of America*, o *American College of Cardiology*, a *International Society of Hypertension*, emitissem recomendações a defender a continuação do uso de IECAs e ARAs II em doentes previamente medicados com estas classes que contraíam COVID-19, por considerarem que os efeitos benéficos comprovados destes fármacos na HTA e outras patologias superavam os riscos teóricos que escasseiam em evidência.²¹⁻²⁴ Além disso, consideraram que suspender ou trocar os IECAs e ARAs II por outras classes terapêuticas poderia prejudicar o controlo da HTA e conduzir a prejuízo da função cardíaca e renal, podendo levar a mais



complicações médicas em doentes já a lutarem contra os efeitos da COVID-19.²¹⁻²⁵

Por outro lado, embora alguns estudos sugiram que estas classes possam ter benefícios nos doentes com COVID-19, as evidências são escassas e não está recomendado o início destes fármacos em doentes infetados que não tenham indicação clínica para os realizar, nomeadamente em doentes não hipertensos.⁴ Torna-se assim de extrema importância, clarificar com mais estudos, o real impacto destas classes de fármacos na apresentação, curso e prognóstico da COVID-19.

Objetivos

O objetivo do trabalho foi analisar em doentes internados por COVID-19 as diferenças entre o grupo de doentes que estavam sob IECAs ou ARAs II (gIECA/ARA) e os doentes que não realizavam estes fármacos, quanto a características demográficas (idade e género), prevalência de comorbilidades frequentes (nomeadamente, a diabetes mellitus e a insuficiência cardíaca), sintomas mais frequentes de COVID-19, parâmetros analíticos e gasométricos (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, glicose, proteína C reativa (PCR), procalcitonina, pH do sangue arterial, lactatos e razão entre a pressão parcial de oxigénio e a fração de oxigénio inspirado (PaO₂/FiO₂)), evidência de pneumonia em radiografia do tórax, início de antibioterapia por suspeita de sobreinfecção bacteriana, necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos polivalente (UCIP), duração do internamento e taxa de mortalidade.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional e retrospectivo dos doentes internados de 15 de Março a 18 de Maio de 2020, no Centro Hospitalar Tondela-Viseu, com diagnóstico confirmado laboratorialmente de infeção por SARS-CoV-2, através de dados dos processos clínicos, recorrendo aos programas SClinico e Alert[®]. A análise estatística foi depois realizada com recurso ao programa IBM SPSS[®] Statistics versão 23.

Resultados

Descrição da amostra:

A amostra foi constituída por 89 doentes, com uma idade média de 73.26 ± 16.26 anos [31-100 anos],

sendo que 38.20% (n=34) eram do género feminino. Dos doentes da amostra 55.06% (n=49) tinham HTA. Destes 6.12% (n=3) não realizavam qualquer terapêutica anti-hipertensora, 24.49% (n=12) realizavam um fármaco anti-hipertensor e 69.39% (n=34) realizavam dois ou mais fármacos. 30 doentes estavam sob IECAs ou ARA II (16 sob IECAs e 14 sob ARAs II), o correspondente a 61.22% dos hipertensos e 33.71% do total da amostra. Quanto a outras classes de fármacos anti-hipertensores, 55.10% (n=27) dos hipertensos estavam sob diuréticos, 40.82% sob bloqueadores de canais de cálcio e 24.49% (n=12) sob bloqueadores beta.

Quando analisadas as comorbilidades mais frequentes na amostra, verificou-se que 29.21% (n=26) tinha diabetes mellitus (DM) e 30.34% (n=27) tinham insuficiência cardíaca (IC).

Quanto aos sintomas mais prevalentes de COVID-19, à apresentação no serviço de urgência, 44.49% (n=44) referiram tosse, a mesma percentagem tinha tido febre e 55.06% (n=49) apresentavam queixas de dispneia. A temperatura média à entrada do serviço de urgência foi de 37.15 ± 0.92 °C [35.60-40.10 °C].

Quanto aos valores analíticos à admissão no serviço de urgência, o valor médio da PCR foi de 7.88 ± 6.88 mg/dL [0.01-31.29 mg/dL], o de procalcitonina de 2.82 ± 15.92 ng/mL [0.01-140.68 ng/mL], leucócitos de 9.94 ± 6.63 x 10⁹/L [1.50-34.90 x 10⁹/L], neutrófilos de 7.25 ± 5.32 x 10⁹/L [0.80-29.10 x 10⁹/L], linfócitos de 1.19 ± 0.61 x 10⁹/L [0.20-3.00 x 10⁹/L], plaquetas de 210.66 ± 84.36 x 10⁹/L [56-541 x 10⁹/L] e glicose de 142.55 ± 72.16 mg/dL [39-412 mg/dL]. Já quando analisados os parâmetros gasométricos verificou-se valores médios à admissão de pH do sangue arterial de 7.45 ± 0.09 [6.93-7.62] e lactatos de 1.58 ± 1.23 mmol/L [0.30-8.10 mmol/L]. A média da razão PaO₂/FiO₂ à entrada foi de 264.38 ± 80.21 [66.00-519.05]. No serviço de urgência, 59.55% (n=53) tinham evidência de pneumonia na radiografia do tórax. Por suspeita de sobreinfecção bacteriana, 65.17% dos doentes (n=58) realizaram antibioterapia no internamento.

O número médio de dias de internamento foi de 17.22 ± 11.64 dias [3-57 dias]. 11.24% (n=10) dos doentes foram internados na UCIP.

Do total da amostra, 13 doentes (14.61%) faleceram.

Comparação entre doentes sob IECAs ou ARAs II vs doentes não medicados com estes fármacos:

A média de idades foi superior nos doentes que estavam medicados com IECAs ou ARAs II (gIECA/ARA) (77.93 ± 10.40 anos) em relação ao grupo de doentes que não realizava estes fármacos (gNãoIECA/ARA) (70.88 ± 18.17 anos), mas sem atingir significância estatística ($p=0.264$).

Também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre géneros quanto à realização ou não destes fármacos. No gIECA/ARA, 46.67% ($n=14$) eram mulheres e no gNãoIECA/ARA, 33.90% ($n=20$) eram deste género ($p=0.241$).

A prevalência de DM foi significativamente superior no gIECA/ARA (43.33%, $n=13$ vs 22.03%, $n=13$, $p=0.037$). Já a prevalência de IC era também superior neste grupo (36.67%, $n=11$ vs 27.12%, $n=16$), mas sem atingir significância estatística ($p=0.354$).

Quanto aos sintomas mais frequentes de COVID-19, a dispneia foi ligeiramente mais prevalente no gIECA/ARA (56.67%, $n=17$ vs 54.24%, $n=32$, $p=0.828$), enquanto a tosse e febre foram ligeiramente mais frequentes no gNãoIECA/ARA (46.67%, $n=14$ vs 50.85%, $n=30$, $p=0.709$, no caso da tosse e 40.00%, $n=12$ vs 54.24%, $n=32$, $p=0.204$, no caso da febre). A temperatura média à entrada no serviço de urgência foi idêntica nos dois grupos (37.11 ± 0.89 °C no gIECA/ARA e 37.17 ± 0.94 °C no gNãoIECA/ARA, $p=0.789$).

A PCR à entrada foi idêntica nos dois grupos, com um valor médio de 6.69 ± 6.23 mg/dL no gIECA/ARA e de 8.48 ± 7.16 mg/dL no gNãoIECA/ARA ($p=0.247$), assim como o valor máximo da PCR no internamento, respetivamente 11.02 ± 9.55 mg/dL e 11.90 ± 8.11 mg/dL ($p=0.650$).

A procalcitonina média a entrada foi também idêntica nos dois grupos: 1.12 ± 4.98 ng/mL no gIECA/ARA e 3.73 ± 19.40 ng/mL no gNãoIECA/ARA ($p=0.472$), assim com o valor máximo de procalcitonina no internamento, respetivamente 2.81 ± 9.47 ng/mL e 4.69 ± 19.86 ng/mL ($p=0.628$).

O valor médio dos leucócitos à entrada foi também idêntico nos dois grupos: $11.73 \pm 8.22 \times 10^9/L$ no grupo gIECA/ARA e $9.03 \pm 5.50 \times 10^9/L$ no gNãoIECA/ARA ($p=0.186$), assim como o valor dos neutrófilos (respetivamente, $8.56 \pm 5.85 \times 10^9/L$ vs $6.63 \pm 4.98 \times$

$10^9/L$, $p=0.112$), dos linfócitos ($1.16 \pm 0.62 \times 10^9/L$ vs $1.21 \pm 0.61 \times 10^9/L$, $p=0.714$), das plaquetas ($212.59 \pm 76.21 \times 10^9/L$ vs $209.69 \pm 88.78 \times 10^9/L$, $p=0.881$) e da glicose (145.52 ± 86.83 mg/dL vs 141.08 ± 64.52 mg/dL, $p=0.788$).

Quanto a parâmetros gasométricos, o valor de pH à admissão foi também idêntico no gIECA/ARA e no gNãoIECA/ARA (7.44 ± 0.08 vs 7.45 ± 0.09 , $p=0.820$), assim como o valor dos lactatos (1.85 ± 1.65 mmol/L vs 1.43 ± 0.92 mmol/L, $p=0.172$) e a razão PaO₂/FiO₂ (248.02 ± 80.87 vs 271.70 ± 79.57 , $p=0.228$).

Metade dos doentes sob IECAs ou ARAs II ($n=15$) e 64.41% ($n=38$) dos doentes que não faziam estes fármacos tinha evidência de pneumonia na radiografia do tórax realizada à admissão ($p=0.191$). A percentagem de doentes que iniciaram antibioterapia por suspeita de sobreinfecção bacteriana foi idêntica nos dois grupos (60.00%, $n=18$ no gIECA/ARA vs 67.80%, $n=40$ no gNãoIECA/ARA, $p=0.466$).

A média da duração do internamento foi superior no gIECA/ARA (20.13 ± 14.13 dias vs 15.75 ± 9.95 dias), mas sem atingir a significância estatística ($p=0.246$).

Foram internados na UCIP 13.33% ($n=4$) dos doentes sob IECAs ou ARAs II e 10.17% ($n=6$) dos que não faziam estas classes terapêuticas ($p=0.728$).

No gIECA/ARA, 10.00% ($n=3$) faleceram, assim como 16.95% ($n=10$) daqueles que não realizavam estes fármacos ($p=0.530$).

A tabela 1 resume as características da amostra e as principais diferenças entre os doentes do gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA.

Conclusões

A HTA foi altamente prevalente na nossa amostra, o que está de acordo com a literatura que descreve a HTA como uma das comorbilidades mais comuns nos doentes com COVID-19.³ A maioria dos hipertensos estavam medicados, sendo que 61.22% destes estavam sob um IECA ou ARA II.

Quando comparados os gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA, verificou-se que os membros do primeiro tinham uma idade média superior, mas sem atingir significância estatística. Também não se verificaram diferenças significativas de distribuição de géneros entre os dois grupos.



CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E COMPARAÇÃO ENTRE O gIECA/ARA E O gNãoIECA/ARA

	Total da amostra	gIECA/ARA	gNãoIECA/ARA	p
\bar{x} Idade (anos)	73.26 ± 16.26	77.93 ± 10.40	70.88 ± 18.17	0.264
Mulheres	38.20%	46.67%	33.90%	0.241
DM	29.21%	43.33%	22.03%	0.037
IC	30.34%	36.67%	27.12%	0.354
Tosse	44.49%	46.67%	50.85%	0.709
Febre	44.49%	40.00%	54.24%	0.204
Dispneia	55.06%	56.67%	54.24%	0.828
\bar{x} Temperatura no SU (°C)	37.15 ± 0.92	37.11 ± 0.89	37.17 ± 0.94	0.789
\bar{x} PCR no SU (mg/dL)	7.88 ± 6.88	6.69 ± 6.23	8.48 ± 7.16	0.247
\bar{x} PCR máxima no internamento (mg/dL)	11.60 ± 8.57	11.02 ± 9.55	11.90 ± 8.11	0.650
\bar{x} Procalcitonina no SU (ng/mL)	2.82 ± 15.92	1.12 ± 4.98	3.73 ± 19.40	0.472
\bar{x} Procalcitonina máxima no internamento (ng/mL)	4.03 ± 16.92	2.81 ± 9.47	4.69 ± 19.86	0.628
\bar{x} Leucócitos no SU ($\times 10^9/L$)	9.94 ± 6.63	11.73 ± 8.22	9.03 ± 5.50	0.186
\bar{x} Neutrófilos no SU ($\times 10^9/L$)	7.25 ± 5.32	8.56 ± 5.85	6.63 ± 4.98	0.112
\bar{x} Linfócitos no SU ($\times 10^9/L$)	1.19 ± 0.61	1.16 ± 0.62	1.21 ± 0.61	0.714
\bar{x} Plaquetas no SU ($\times 10^9/L$)	210.66 ± 84.36	212.59 ± 76.21	209.69 ± 88.78	0.881
\bar{x} Glicose no SU (mg/dL)	142.55 ± 72.16	145.52 ± 86.83	141.08 ± 64.52	0.788
\bar{x} pH no SU	7.45 ± 0.09	7.44 ± 0.08	7.45 ± 0.09	0.820
\bar{x} Lactatos no SU (mmol/L)	1.58 ± 1.23	1.85 ± 1.65	1.43 ± 0.92	0.172
\bar{x} PaO ₂ /FiO ₂ no SU	264.38 ± 80.21	248.02 ± 80.87	271.70 ± 79.57	0.228
Pneumonia	59.55%	50.00%	64.41%	0.191
Antibioterapia	65.17%	60.00%	67.80%	0.466
\bar{x} Dias de internamento	17.22 ± 11.64	20.13 ± 14.13	15.75 ± 9.95	0.246
Internados na UCIP	11.24%	13.33%	10.17%	0.728
Mortalidade	14.61%	10.00%	16.95%	0.530

Tabela 1 - Características da amostra e comparação entre o gIECA/ARA e gNãoIECA/ARA.

A DM era mais prevalente no gIECA/ARA, como seria de esperar tendo em conta a frequência de coexistência desta comorbilidade com a HTA.²⁶ Também no gIECA/ARA era mais prevalente a IC provavelmente pelo mesmo motivo descrito para a DM, mas também pelo facto destes fármacos serem também utilizados como terapêutica modificadora de prognóstico nos doentes com IC com fração de ejeção reduzida, para além do seu uso como anti-hipertensores.²⁶⁻²⁷

Quanto aos sintomas mais frequentes de COVID-19,

apenas a dispneia foi ligeiramente mais prevalente no gIECA/ARA e não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos quanto aos parâmetros analíticos analisados (PCR, procalcitonina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas e glicose), nem gasométricos (pH e lactatos), apesar de em média os doentes do gIECA/ARA terem a admissão razões PaO₂/FiO₂ ligeiramente mais baixas que os doentes do gNãoIECA/ARA.

Em relação ao gNãoIECA/ARA, os doentes do gIECA/

ARA tinham tendencialmente menor frequência de evidência de pneumonia na radiografia do tórax à admissão e menores taxas de suspeição de sobreinfecção bacteriana e consequente antibioterapia, mas durações de internamento superiores e maior necessidade de admissão em UCIP, sem, contudo, haver uma diferença estatisticamente significativa em nenhum destes parâmetros. Por outro lado, a mortalidade foi ligeiramente inferior no gIECA/ARA.

Assim, apesar do alarme inicial quanto aos possíveis

efeitos prejudiciais dos IECAs e ARAs II em doentes infetados com SARS-CoV-2,⁸ estudos posteriores não confirmaram esta hipótese.^{12,16-20} O presente estudo, ao não encontrar diferenças significativas entre a apresentação, curso e prognóstico da doença entre doentes sob IECAs e ARAs II e doentes que não realizavam estes fármacos, vai também de encontro as recomendações de várias sociedades da área da HTA, que recomendam a manutenção desta terapêutica em doentes com COVID-19.²¹⁻²⁴

Bibliografia

1. Liu Y, Kuo R, Shih S, COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*. 2020; 43: 328–333. doi: 10.1016/j.bj.2020.04.007
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020; ;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109:531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
4. Bavishi C, Maddox T, Messerli F. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):745–747. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282
5. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14838–43. doi: 10.1074/jbc.M200581200.
6. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn J, Moore M, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24(8):1634–43. doi: 10.1038/sj.emboj.7600640.
7. Byrd J, Ram C, Lerma E. Pharmacologic treatment of hypertension. *Nephrology Secrets*. Elsevier. 2019, 477–482. doi:10.1016/b978-0-323-47871-7.00078-2
8. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients

- with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
9. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. doi: 10.1038/nm1267
10. Zhang X, Yu J, Pan LY, Jiang HY. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;158:104927. doi:10.1016/j.phrs.2020.104927
11. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Apr 14;22(5):31. doi: 10.1007/s11886-020-01291-4
12. Li X, Zhang J, Zhuo J. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017.125(Pt A):21–38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.
13. Sriram K, Insel PA. Risks of ACE Inhibitor and ARB Usage in COVID-19: Evaluating the Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):236–241. doi: 10.1002/cpt.1863
14. Kreutz R, Algharably E, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1688–1699. doi:10.1093/cvr/cvaa097



15. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G, Renin-angiotensin Aldosterone system blockers and the risk of Covid-19, *N. Engl. J. Med.* 2020, 382:2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
17. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. 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;5(7):825–830. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
18. Mehra M, Desai S, Kuy S, Henry T, Patel A, Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19, *N.Engl.J.Med.* 2020;382:e102. doi:10.1056/NEJMoa2007621
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
20. Zhou X, Zhu J, Xu T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors. *Clin Exp Hypertens.* 2020 2;42(7):656-660. doi: 10.1080/10641963.2020.1764018.
21. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician: Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. 2020
22. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020
23. ESC Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020
24. European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, renin angiotensin system blockers and COVID-19. 2020
25. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell’Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res.* 2020; 158:104906. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104906
26. Boer I, Bangalore S, Benetos A, Davis A, Michos E, Muntner P, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care Sep 2017, 40 (9) 1273-1284; doi: 10.2337/dci17-0026*
27. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368