

Correlação entre terapia anti-hipertensiva e agravamento dos pacientes com COVID-19

Maria Eduarda Araújo Tassara Moraes¹; Ana Clara Almeida Santos¹; João Marcos Luiz da Silva¹; Laura Alves Xavier¹; Rita Romio Saba¹; Fabiane Alves de Carvalho Ribeiro²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO:

A prevalência de mortalidade em hipertensos com COVID-19 é notável, o que traz o questionamento da relação da doença crônica com o agravamento da infecção viral. Nessa perspectiva, a mini-revisão integrativa de literatura busca salientar se pacientes hipertensos possuem maior risco de desencadear COVID-19 com agravamento. Foram utilizados 5 artigos publicados entre 2020 e 2022 nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e National Library of Medicine, encontrados por meio dos descritores: hipertensão, comorbidade, SARS-CoV-2 e COVID-19. Percebeu-se que os medicamentos anti-hipertensivos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA), possíveis agravadores da COVID-19, haja vista que estudos indicam o aumento na expressão da enzima ECA2 no pulmão, que, teoricamente, pode aumentar a ligação das células pulmonares com o SARS-CoV-2, são indiferentes para o desenvolvimento da doença. Entretanto, observou-se que a hipertensão por si só não era responsável pelo agravamento da COVID-19, mas que sua influência está mais pautada nas doenças associadas, como diabetes, doença renal, doença no fígado. Portanto, mediante os estudos analisados, conclui-se que não há uma relação direta da hipertensão, e seu tratamento com anti-hipertensivos IECA/BRA, com o agravamento da COVID-19.

Palavras-chave:

Hipertensão.
COVID-19.
SARS-CoV-2.
Comorbidade.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada acerca de novos casos de pneumonia em uma província da República Popular da China. A partir disso, começaram a surgir diversos estudos e pesquisas a respeito da nova cepa do coronavírus que ainda não se encontrava em seres humanos, o SARS-CoV-2. A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo SARS-CoV-2 e tem como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca. Outros sintomas menos comuns e que podem afetar alguns pacientes são: perda de paladar ou olfato, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, dor de cabeça, dores nos músculos ou juntas, diferentes tipos de erupção cutânea, náusea ou vômito, diarreia, calafrios ou tonturas (OPAS, 2022).

No Brasil, o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 definiu as comorbidades com maior risco de desenvolver formas graves da doença e que, portanto, devem ser priorizadas para a vacinação. Algumas das comorbidades contempladas no grupo prioritário são: diabetes mellitus, pneumopatias crônicas graves, doenças neurológicas crônicas, doença renal crônica, imunossuprimidos, hemoglobinopatias graves e hipertensão arterial (SÃO PAULO, 2021). A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) definida por níveis pressóricos. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/ epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), sendo a pressão sistólica maior ou igual a 140mmHg e/ou diastólica maior ou igual a 90mmHg medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (DHA-SBC, 2020).

Potenciais fatores predisponentes para o desenvolvimento de uma apresentação clínica mais grave da COVID-19 estão sendo progressivamente identificados em pacientes hipertensos. É importante destacar que a hipertensão é comumente tratada com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (GONZÁLEZ-RAYAS, *et al*, 2020). Nesse sentido, é válido destacar que o SARS-CoV-2 usa a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para entrada na célula hospedeira. Combinado esses descobriram que os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) foram associados à superexpressão de ACE2. Isso aponta para uma possível ligação entre a gravidade do COVID-19 e o uso de BRA e IECA (CHATTERJEE, 2020).

O objetivo desta revisão é analisar se pacientes em tratamento para a hipertensão arterial, com uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA), possuem maior probabilidade de desenvolver casos graves de COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma mini-revisão integrativa de literatura de caráter descritivo, na qual seguiu-se as seguintes etapas: identificação do tema; seleção da questão norteadora e coleta de dados. Foram utilizadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e National Library of Medicine, no período compreendido entre os anos de 2020 e 2021. Utilizou-se os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS): hipertensão, comorbidade, SARS-CoV-2 e COVID-19, com auxílio dos operadores Booleanos (AND/OR). Como critérios de inclusão e exclusão para delimitar a amostra: artigos disponíveis gratuitamente com texto completo; publicados nos idiomas português e inglês e artigos originais que atendiam à temática. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram: editorial, correspondência, recomendações, monografias, dissertações, teses, relatos de casos, revisões de literatura, comentários e temas fora do objetivo proposto. Após a inclusão, foi realizada a avaliação dos estudos (análise e interpretação dos resultados evidenciados).

RESULTADOS

Foram selecionados 5 artigos que atendiam às demandas propostas e possuíam vínculo com a pergunta norteadora.

O estudo de Bhatia *et al.* (2021) incluiu 546 pacientes hospitalizados com COVID-19. No modelo multivariável, os preditores significativos de mortalidade foram idade, insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica. A hipertensão foi a comorbidade mais prevalente (49,5%), mas não foi independentemente associada ao aumento da mortalidade. Entre os pacientes com hipertensão arterial, o uso de IECA e BRA não foi associado à mortalidade (Tabela 1).

Similarmente, em uma pesquisa com 337 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, 297 (87,8%) tiveram alta hospitalar e 40 pacientes (22,9%) vieram a óbito. A idade média foi de 58 anos (variando de 18 a 91 anos). Havia 112 (33,2%) pacientes diagnosticados com hipertensão arterial no momento da internação. Pacientes com hipertensão apresentaram uma porção significativamente maior de casos graves ($p=0,0014$) e maiores taxas de mortalidade ($p=0,0202$), observou-se que o contínuo de IECA/BRA durante a internação deve ser mantido para controlar a PA para do benefício do paciente (DENG *et al.*, 2021).

O estudo de Mancina *et al.* (2020) apontou: entre os casos e controles, uma idade média ($\pm DP$) de 68 ± 13 anos, e 37% de pacientes do sexo feminino. O uso de IECA e BRA foi mais comum entre os casos

do que entre os controles, assim como o uso de outros anti-hipertensivos e não anti-hipertensivos, e os casos apresentaram pior perfil clínico. O uso de BRAs ou inibidores da ECA não mostrou qualquer associação com COVID-19 entre os pacientes em geral ou entre pacientes que tiveram um curso grave ou fatal da doença, e não foi encontrada associação entre essas variáveis de acordo com o sexo (Tabela 1).

Segundo Mir *et al.* (2021), dos 117 pacientes consecutivos, 20 (17,10%) pacientes estavam abaixo ou igual a 40 anos e 97 (82,90%) estavam acima de 40 anos de idade, 85 (72,64%) eram do sexo masculino e 32 (27,36%) do sexo feminino. Entre 117 pacientes com COVID-19, 47 (40,17%) tinham Diabetes Mellitus tipo 2, 37 (9,40%) tinham hipertensão arterial, 11 (9,40%) tinham Doenças Renais Crônicas e 47 (40,17%) tinham baixa saturação de oxigênio (<60 mmHg) no momento da admissão. 57 (48,71%) ficaram mais de 30 dias internados. Em relação ao tratamento de pacientes com COVID-19, 79 (67,52%) foram tratados com terapia antiviral, enquanto 77 (65,81%) foram tratados com terapia com esteróides. A evolução clínica dos pacientes com COVID-19 mostrou que 43 (36,75%) pacientes morreram e 74 (63,24%) receberam alta e sobreviveram. Os resultados indicaram, ainda, uma correlação significativa dos genótipos ECA2 rs4240157 T > C com a gravidade de COVID-19 entre os pacientes com COVID-19 hipertensos ($p < 0,006$) (Tabela 1).

Já o estudo de Sari *et al.* (2020) com 220 médicos na Turquia, com o objetivo de avaliar os comportamentos dos médicos em relação à prescrição de tratamento com IECA/BRAs durante a pandemia de COVID-19, apontou que do total de entrevistados, 78,7% relataram que não haviam mudado seu padrão de prescrição de medicamentos anti hipertensivos, 8,6% dos médicos haviam mudado o medicamento ACE-i/ARBs dos pacientes durante a pandemia de COVID-19 e 12,7% deles estavam indecisos. Embora a maioria dos médicos tenha achado as publicações sobre IECA/BRAs durante a pandemia de COVID-19 não confiáveis, havia níveis variáveis de conhecimento e confiança entre diferentes médicos e grupos de especialidades. Em geral, os hábitos de prescrição de IECA/BRAs não foram afetados por questões de segurança durante a pandemia de COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1. Análise dos estudos utilizando IECA e BRA, em pacientes com casos graves de COVID-19.

Autor, ano	Objetivo	Achados
BHATIA <i>et al.</i> , 2021	Avaliar se a HA é um fator de risco independente para mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19 e o impacto do uso de IECA e BRA na mortalidade.	IECA e BRA não foram associados à mortalidade por COVID-19.
DENG <i>et al.</i> , 2021	Investigar a associação entre a HA e a gravidade/mortalidade de pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China.	Uso contínuo de IECA/BRA durante a internação deve ser mantido para controlar a PA para o benefício do paciente, já que pacientes com COVID-19 usando IECA/BRA não apresentaram riscos maiores para resultados adversos.
MANCIA <i>et al.</i> , 2020	Verificar a potencial associação entre o uso de BRAs e IECA e o risco de doença por COVID-19.	O uso de BRAs ou IECA não mostrou qualquer associação com COVID-19 entre os pacientes em geral ou entre pacientes que tiveram um curso grave ou fatal da doença.
MIR <i>et al.</i> , 2021	Avaliar a possibilidade de diferentes expressões polimórficas do gene da ECA propiciar casos graves de COVID-19.	Polimorfismos ACE2 rs4240157 estão associados à gravidade da doença de COVID-19, pois podem estar induzindo uma maior expressão específica de tecido de ACE2, resultando na hospitalização de pacientes com COVID-19.
SARI <i>et al.</i> (2020)	Avaliar os comportamentos dos médicos em relação à prescrição de tratamento com IECA/BRAs durante a pandemia de COVID-19.	A interrupção do tratamento com IECA/BRAs pode levar à descompensação naqueles com insuficiência cardíaca prévia e resulta em pacientes infectados com SARS-CoV-2 mais suscetíveis a danos no miocárdio.

DISCUSSÃO

A literatura mostra que as taxas de mortalidade em grupos de pacientes com COVID-19 e HA eram maiores do que grupos sem a doença. Enquanto isso, a HA esteve associada a quase 2,2% mais chances de morrer devido à COVID-19. Entretanto, pacientes hipertensos com COVID-19 tinham outras comorbidades, como diabetes, doença cardiovascular, doenças no fígado, doença renal e doença cerebrovascular. Assim, pacientes hipertensos com COVID-19 apresentaram níveis anormais de vários indicadores relacionados à função cardíaca, hepática, renal e pulmonar no momento da internação. Além disso, pacientes com COVID-19 e HA tinham níveis mais altos de triglicérides e bilirrubina direta (DENG *et al.*, 2021).

O fato da HA e outras formas de doenças cardiovasculares, também encontradas frequentemente em pacientes com COVID-19, são frequentemente tratadas com IECA e BRA, e que o SARS-CoV-2, o vírus causador COVID-19, liga-se ao ECA2 no pulmão para entrar nas células, levantou questões sobre a possibilidade de esses agentes serem benéficos ou realmente nefastos em pacientes tratados com relação à suscetibilidade a adquirir a COVID-19 ou em relação aos efeitos gerados pela infecção. Foi demonstrado que os IECAs e BRAs aumentam a ECA2 que teoricamente poderia aumentar a ligação do SARS-CoV-2 ao pulmão e seus efeitos fisiopatológicos levando a maior lesão pulmonar. No entanto, viu-se que a ECA2 forma angiotensina 1-7 a partir da angiotensina II e, assim, reduz a ação inflamatória da angiotensina II, e aumenta o potencial para os efeitos antiinflamatórios da angiotensina 1-7. Assim, reduzindo a formação de angiotensina II, no caso de inibidores da ECA, ou antagonizando a ação da angiotensina II bloqueando receptores AT1 da angiotensina no caso de BRAs, esses agentes podem realmente contribuir para reduzir a inflamação sistemicamente e principalmente no pulmão, coração e rim. Por isso, IECA e BRAs podem diminuir o potencial de desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo, miocardite ou insuficiência renal aguda lesão, que pode ocorrer em pacientes com COVID-19 (SCHIFFRIN *et al.*, 2020).

A ECA2, uma enzima do sistema renina-angiotensina (SRA) e receptora para o SARS-CoV-2, é essencial para a entrada viral. A ECA2 não só se expressa na célula epitelial alveolar tipo 2 nos pulmões, mas também no túbulo renal, nos rins; cardiomiócitos, no coração; epitélio do intestino delgado, no trato intestinal; células epiteliais dos ductos biliares e células Leydig, nos testículos. Assim, pacientes com COVID-19 apresentaram múltiplas manifestações extrapulmonares e possíveis complicações. Recentemente, um estudo multicêntrico incluindo 1.128 pacientes hipertensos com COVID-19 mostrou que o uso hospitalar do IECA/BRA esteve associado a taxas mais baixas de mortalidade em comparação aos pacientes que não utilizaram o IECA/BRA. Combinados com resultados obtidos, esses achados sugerem que o uso contínuo de IECA/BRA durante a internação deve ser mantido para controlar a pressão

arterial para o benefício do paciente, já que pacientes com COVID-19 usando IECA/BRA não apresentaram riscos maiores para resultados adversos (DENG et al., 2021).

Em outra pesquisa, os achados mostram que o uso de BRAs ou inibidores da ECA não afetam a COVID-19 (MANCIA, et al., 2020). Embora a hipertensão tenha sido a comorbidade cardiovascular mais prevalente entre pacientes com COVID-19, não foi independentemente associada à mortalidade. Da mesma forma, o uso inicial de inibidores da ECA ou BRAs não teve associação independente com mortalidade hospitalar (BHATIA et al., 2021).

De acordo com a análise feita em hipertensos diagnosticados com COVID-19, a hipertensão estava associada ao aumento da mortalidade na análise univariável, mas não multivariável, ajustada para idade, sexo e comorbidades. Em comparação, fatores cardiovasculares comumente associados à hipertensão, como idade, insuficiência cardíaca ou cardiomiopatia, doença renal crônica e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), foram preditores independentes significativos de mortalidade (BHATIA et al., 2021)

Por outro lado, segundo Mir et al. (2020) os polimorfismos ECA2 rs4240157 estão associados à gravidade da doença de COVID-19, mesmo após associação com os fatores idade e sexo, pois podem estar induzindo uma maior expressão específica de tecido de ECA2, resultando na hospitalização de pacientes com COVID-19.

A respeito da realização da mini revisão, as limitações encontradas se ancoraram principalmente no curto período em que o tema do presente artigo se baseou, haja vista que a COVID-19 é uma doença recente. Ademais, por se tratar de uma enfermidade nova, ainda há estudos a serem feitos, o que limitou a conclusão da análise. Para mais, a escassez dos recursos médicos impossibilitou a coleta de dados completos, visto que uma grande quantidade de pacientes migrou entre hospitais de campanha, enfermaria e UTIs, o que impossibilitou um acompanhamento contínuo em muitas das pesquisas. Para tanto, sugere-se que mais estudos sejam realizados, a fim de obter dados atualizados e aprofundados na doença recém descoberta.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar da prevalência da mortalidade em hipertensos associado ao COVID-19, mediante os estudos revisados, não há relação entre uso de anti hipertensivos baseados em mecanismos IECA/BRA com a mortalidade por SARS-CoV-2. Logo, durante a internação de pacientes hipertensos, por conta da COVID-19, não é indicado pausar o uso desse tipo de medicamento, pois pode causar descompensação.

Ademais, é relevante destacar que os elevados índices de mortalidade por COVID-19 entre os hipertensos que contraíram a infecção viral estudada possuíam, de acordo com os artigos utilizados, outras comorbidades, a saber: diabetes, doenças renais e doenças hepáticas; essas atuam sinergicamente para o agravamento da doença.

REFERÊNCIAS

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BHATIA, K. S. *et al.* Association of hypertension with mortality in patients hospitalised with COVID-19. **Open heart**, v. 8, n. 2, p. e001853, 2021.

CHATTERJEE, S. Important steps to control COVID-19/SARS-CoV-2 infection. **SN comprehensive clinical medicine**, v. 2, n. 4, p. 381–382, 2020a.

DENG, Y.-P. *et al.* Associação da Hipertensão com a Gravidade e a Mortalidade de Pacientes Hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China: Estudo Unicêntrico e Retrospectivo. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 117, n. 5, p. 911–921, 2021.

GONZÁLEZ-RAYAS, J. M. *et al.* COVID-19 and ACE -inhibitors and angiotensin receptor blockers-: The need to differentiate between early infection and acute lung injury. **Revista colombiana de cardiologia**, v. 27, n. 3, p. 129–131, 2020.

ISSA / BBENTO, M. **Grupo de risco na pandemia, mais de 130 mil pessoas com comorbidades já vacinaram contra covid em MS.** Disponível em: <<https://www.saude.ms.gov.br/grupo-de-risco-na-pandemia-mais-de-130-mil-pessoas-com-comorbidades-ja-vacinaram-contra-covid-em-ms/>>. Acesso em: 18 maio. 2022.

MANCIA, G. *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 25, p. 2431–2440, 2020.

MIR, M. M. *et al.* Strong association of angiotensin converting enzyme-2 gene insertion/deletion polymorphism with susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, coronary artery disease and COVID-19 disease mortality. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 11, p. 1098, 2021.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa sobre COVID-19. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>>. Acesso em: 18 maio. 2022.

SÃO PAULO - Secretaria Municipal de Saúde. **O que são comorbidades e quais são elegíveis para a vacina da Covid-19.** Disponível em: <<https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/noticias/?p=312315>>. Acesso em: 21 maio. 2022.

SARI, C.; ŞİMŞEK, E. Ç.; ÖZDOĞAN, Ö. The outcomes of the postulated interaction between SARS-CoV-2 and the renin-angiotensin system on the clinician's attitudes toward hypertension treatment. **Journal of human hypertension**, v. 35, n. 10, p. 828–836, 2021.

SCHIFFRIN, E. L. *et al.* Hypertension and COVID-19. **American journal of hypertension**, v. 33, n. 5, p. 373–374, 2020.