



# Hipertensão arterial sistêmica, uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II e inibidores da enzima conversora da angiotensina e COVID-19: Uma revisão sistemática

Veronica Perius de Brito  
Fellipe Leonardo Torres Dias  
Stefan Oliveira

## RESUMO

---

Comorbidades específicas têm sido associadas com maior risco de manifestações graves e piores prognósticos da infecção por COVID-19, como a hipertensão arterial sistêmica, bem como o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II e de inibidores da enzima conversora de angiotensina. A fim de elucidar o efeito da hipertensão e do uso desses fármacos na evolução clínica da COVID-19, foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados SciELO, PubMed e Lilacs, com os termos “Hipertensão”, “Hypertension” e “COVID-19”, sendo incluídos 4 artigos. Foram coletados e analisados dados e informações a respeito do sexo, idade, gravidade da evolução da infecção pela COVID-19, em pacientes hipertensos que fazem ou não o uso das drogas em estudo. Foi observado que os hipertensos infectados estão acima de 64 anos, não há predomínio em relação ao sexo, apresentam maior gravidade da infecção, em especial aqueles que suspenderam o uso dos medicamentos. Foi identificado que, apesar da totalidade dos estudos analisados serem consensuais quanto à influência da hipertensão na gravidade da COVID-19, os mesmos são controversos em relação à suspensão ou não dos anti-hipertensivos em foco no tratamento dos pacientes infectados.

**Palavras-chave:** COVID-19; Hipertensão; Sistema Renina-Angiotensina; Anti-Hipertensivos.

## ABSTRACT

---

Specific comorbidities have been associated with an increased risk of severe manifestations and worse prognosis of COVID-19 infection, such as Systemic Arterial Hypertension, as well as the use of Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. In order to elucidate the effect of hypertension and the use of these drugs on the clinical evolution of COVID-19, a systematic review was carried out in the SciELO, PubMed and Lilacs databases, with the terms “Hypertension”, “Hypertension” and “COVID-19”, including 4 articles. Data and information about sex, age and severity of the evolution of COVID-19 infection were collected and analyzed in hypertensive patients who do or do not use the drugs under study. It was observed that the infected hypertensive patients are over 64 years old, there is no predominance in relation to sex and they present a greater severity of the infection, especially those who have stopped using the medications. It was identified that, although all the studies analyzed were consensual regarding the influence of hypertension on the severity of COVID-19, they are controversial in relation to the suspension or not of antihypertensive drugs focused on the treatment of infected patients.

---

*Como citar este artigo / How to cite this article*

de Brito VP, Dias FLT, Oliveira S. Hipertensão arterial sistêmica, uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II e inibidores da enzima conversora da angiotensina e COVID-19: Uma revisão sistemática. InterAm J Med Health 2020;3:e202003043.



## INTRODUÇÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome – Related Coronavirus 2), patógeno da COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) [1], foi primeiramente registrada na China e, em seguida, disseminou-se em escala global, sendo configurada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia. Esta doença tem sido objeto central de estudo de diversas entidades devido ao seu alto grau de contágio, o que pode ser comprovado pelo alto número de casos confirmados em todo o mundo (4.570.370) [2].

Nesse cenário, comorbidades específicas têm sido associadas com maior risco de manifestações graves e piores prognósticos, caracterizados pelo aumento da gravidade das lesões pulmonares e evolução para um quadro fatal [3]. Dentre essas, destaca-se a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), caracterizada pela hiperatividade do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), com elevadas concentrações de angiotensina II, a qual é responsável pelo aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda pelo sistema imune adaptativo [4]. Como consequência, há também hiperexpressão dos receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA2), os quais são sítios de entrada do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro [5].

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA's) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA's) são agentes supressores do SRAA, considerados como fármacos de primeira linha no manejo de grande parte dos pacientes hipertensos [6]. Estes medicamentos atuam de forma contraditória, uma vez que diminuem os níveis de angiotensina II e conseqüentemente as citocinas por ela induzidas, ao mesmo tempo em que promovem hiperexpressão dos receptores da ECA2 [7]. Diante disso, a relação da administração dessas drogas com a gravidade da infecção por COVID-19 tem sido objeto de estudo por associações internacionais, bem como a decisão frente à

continuidade ou suspensão de seu uso.

Diante do panorama apresentado, esta revisão sistemática tem como objetivo explicitar a influência da HAS e dos IECA's e BRA's na gravidade e letalidade em pacientes com a COVID-19.

## MÉTODO

O levantamento bibliográfico para a presente revisão foi realizado no dia 11 de maio de 2020, nas bases de dados Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed.

Conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram usados os termos "Hipertensão" e "COVID-19" nas bases de dados Scielo e Lilacs. Já na base de dados PubMed, foram usados os termos "Hypertension" e "COVID-19", associados pela expressão "AND".

Como critérios de exclusão, foram desconsiderados livros, capítulos de livros, editoriais, entre outros formatos de textos, por não passarem por processo rigoroso de avaliação por pares, como ocorre em artigos científicos. Também não foram considerados artigos de revisão, relatos ou séries de casos, correspondências, cartas ao editor, comentários, artigos de opinião e guidelines. Artigos não publicados em português ou inglês também foram excluídos. Ainda, não foram considerados estudos que não sugerissem no título, resumo ou palavras-chave o foco de discussão deste trabalho. Excluíram-se também artigos que não possuíam seus textos completos disponíveis em bibliotecas públicas.

Em um segundo momento, os artigos selecionados após aplicação dos critérios de exclusão supracitados foram lidos por completo. Assim, aqueles que destoavam dos objetivos desta revisão também foram excluídos. Ademais, casos de duplicidade foram eliminados nessa etapa. Ao final, foram incluídos quatro artigos (Figura 1).

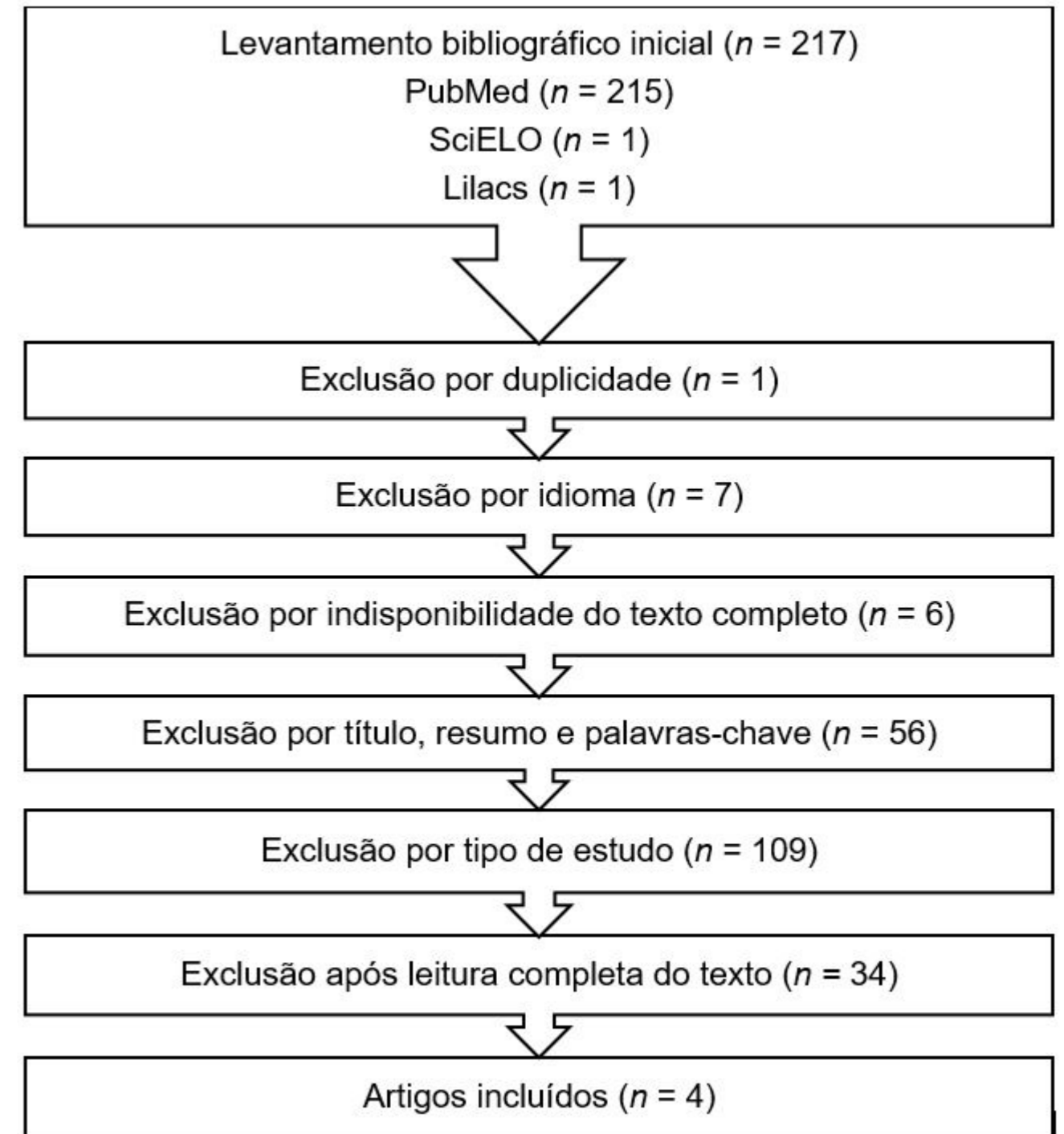


Figure 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos.

Em seguida, os dados dos artigos incluídos foram tabulados de acordo com os seguintes critérios: tipo, local e população de estudo (Tabela 1). Por fim, estes dados foram analisados conforme o objetivo deste trabalho.

## RESULTADOS

O processo de busca e de seleção de artigos para compor esta revisão está representado na Figura 1.

Dentre os 7 artigos excluídos por idioma, 5 foram escritos em chinês, 1 em francês e 1 em hebraico. Levando em consideração aqueles desconsiderados por tipo de estudo, têm-se: 14 editoriais, 53 artigos de revisão ou metanálises, 6 correspondências, 14 cartas ao editor, 7 comentários, 2 guidelines, 7 relatos de caso e 6 artigos de opinião. Informações sobre o tipo, local e população de estudo são ilustrados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização dos estudos incluídos.

Referência	Tipo de estudo	Local de estudo	População de estudo		
			Total de casos	COVID-19 e HAS (sem uso de BRA's/IECA's)	COVID-19 e HAS (com uso de BRA's/IECA's)
Reynolds et al., <sup>8</sup>	Estudo de coorte retrospectivo	New York University (NYU) Langone Health, Nova York, EUA	8467	1360	1213
Yang et al., <sup>9</sup>	Estudo de caso-controle	Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (HPHTCM), Hubei, China	462	83	43
Zhang et al., <sup>6</sup>	Estudo de coorte retrospectivo	9 hospitais em Hubei, China	3611	940	188
Li et al., <sup>10</sup>	Estudo de coorte retrospectivo	Central Hospital of Wuhan, Wuhan, China	1178	248	115

**Legenda** - COVID-19: Corona virus disease 19; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; BRA's: Bloqueadores dos receptores de angiotensina II; IECA's: Inibidores da enzima conversora de angiotensina.

De acordo com os dados coletados e as informações analisadas, foi possível observar que a relação entre o uso dos medicamentos IECA's e BRA's com a evolução da infecção por COVID-19 em pacientes hipertensos foi alvo de análise de todos os estudos.

Dentre esses trabalhos, três classificam-se como coorte retrospectivos [6,8,10] e, apenas um se diferencia por ser caso controle [9], apesar de que, este, inicialmente, fez uso de um coorte retrospectivo para a obtenção da história clínica dos pacientes infectados por COVID-19 e, posteriormente, realizou uma comparação com pacientes hipertensos que fizeram uso dos serviços hospitalares no período anterior à pandemia.

Após a análise, foi observado que 75% dos estudos [6,9,10] estabelecem que o intervalo das idades médias

dos pacientes hipertensos infectados por COVID-19 está entre 64 e 67 anos, sendo a porcentagem de mulheres variando de 46,5 a 50,8% e a de homens de 49,2 a 53,5%. Além disso, esses mesmos estudos delimitam as faixas de idade e a frequência de indivíduos por sexo de 64 a 65 anos, 40,9 a 51,2% de mulheres e 48,8 a 59,1% de homens que fazem uso dos medicamentos em questão (IECA's e BRA's) e de 64 a 67 anos, 46,5 a 51,0% de mulheres e 49,0 a 53,5% de homens que não fazem.

Levando em consideração os quatro artigos [6,8,9,10], tem-se que a frequência de pacientes hipertensos em relação à população de estudo varia de 27,3 a 31,2%. Além disso, pôde-se observar que a proporção de hipertensos que utilizam os fármacos em estudo encontra-se no intervalo entre 16,7 e 47,1% e os que não o fazem

entre 52,2 e 83,3%. Esses também apontam que a taxa de letalidade dos hipertensos com a COVID-19 encontra-se entre 8,8 e 21,3%.

Ademais, três dos quatro trabalhos [8,9,10] especificam que o grau de gravidade da COVID-19 em portadores de HAS encontra-se no intervalo percentual de 24,6 a 47,8%, sendo que aqueles que são tratados com os anti-hipertensivos em foco estão entre 30,0 e 47,3% e os que não são entre 49,5% e 70,0%, levando em consideração a relação dos hipertensos que são ou não tratados e o número de hipertensos em grau de gravidade.

Quanto à natureza dos desfechos, foi possível verificar que três artigos [6,9,10] associaram a gravidade e letalidade da infecção pela COVID-19 com a hipertensão concomitante. Ainda, 50% dos estudos [6,9] relacionam a utilização dos BRA's e IECA's com o menor risco de evolução clínica grave ou potencialmente fatal por COVID-19, além de não recomendarem a suspensão dos mesmos.

## DISCUSSÃO

A avaliação dos estudos incluídos no presente trabalho ressaltou um cenário ainda não esclarecido da relação da HAS e seus mecanismos que conduzem a um pior prognóstico nos casos de COVID-19, bem como a influência do tratamento com IECA's e BRA's nesse processo. Esse panorama se apresenta como um objeto de análise, de particular importância, diante do quadro pandêmico.

No que tange aos dados de faixa etária dos trabalhos avaliados [6,8,9,10], nota-se um predomínio de idade acima de 64 anos, evidenciando que quanto maior a idade do paciente hipertenso, maiores as chances de evolução para um pior prognóstico [9]. Levando em consideração o sexo dos participantes portadores de HAS, a totalidade dos artigos [6,8,9,10] não ilustrou uma diferença significativa entre aqueles do sexo masculino e feminino quanto à evolução clínica.

De acordo com os resultados apresentados, três artigos [6,9,10] expõem a relação entre a maior gravidade da infecção pela COVID-19 com a HAS, enquanto que apenas um [9] esclarece um possível mecanismo para essa associação. Esse artigo [9] aponta que a hipertensão induz maior ativação do sistema imune adaptativo, provocando elevada produção de citocinas de fase aguda (proteína C reativa, procalcitonina e interleucina 6), o que desregula a resposta inflamatória do indivíduo resultando em uma

pior evolução no quadro de infecção pela COVID-19.

Quanto ao uso dos anti-hipertensivos IECA's e BRA's, nota-se um cenário conflitante entre o uso dos mesmos e o pior prognóstico dos infectados, uma vez que estes provocam uma hiperexpressão dos receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA2), fato que facilitaria a entrada do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro [6]. Por outro lado, o tratamento com essas drogas induz a diminuição da atividade do SRAA, o qual é responsável pela indução da síntese aumentada de proteínas de fase aguda e de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-1 (interleucina 1 beta), TNF- (fator de necrose tumoral-alfa), IFN- (interferon-gama), IL-17 (interleucina 17) e IL-23 (interleucina 23) [9]. Esse panorama dicotômico se reproduz nos trabalhos incluídos, posto que 50% [6,9] destes estabelecem uma relação inversa entre o uso de tais medicamentos e a maior gravidade da infecção pela COVID-19, enquanto os demais não ilustram uma diferença significativa entre a suspensão e o uso contínuo dos mesmos [8,10].

A respeito dos estudos e suas limitações, destacam-se: o número da amostra e viés de seleção [6,9,10]; análise de uma única região, fato que pode conduzir a resultados discordantes, caso sejam reproduzidos em outro local [6,8,9]; dificuldade de obtenção dos dados a respeito da evolução clínica [6,8,9,10]; a sensibilidade dos testes para o diagnóstico da COVID-19 [8]; recursos técnicos limitados [9]; e a desconsideração do status socioeconômico, o seguro ou o acesso à assistência médica [8].

## CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática identificou que, apesar da totalidade dos estudos analisados serem consensuais quanto à influência da HAS na gravidade da COVID-19, os mesmos são controversos em relação à suspensão ou não dos anti-hipertensivos IECA's e BRA's no tratamento dos pacientes infectados. Assim, nota-se a necessidade de seguimento de pesquisas específicas na área com o intuito de elucidar este questionamento.

## REFERÊNCIAS

1. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Buono RD, Costa F, et al. COVID-19 Diagnosis and Management: A Comprehensive Review [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *J Intern Med*.

- .2020; doi: <https://10.1111/joim.13091>. PMID: 32348588. HYPERTENSIONAHA.120.15143. PMID: 32348166.
2. John Hopkins University and Medicine. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [internet]. [acesso em 16 Maio 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
  3. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020; 33(5):373-374. doi: <https://10.1093/ajh/hpaa057>. PMID: 32251498.
  4. Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratzke P, et al. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 296(2):R208-R216. doi: <https://10.1152/ajpregu.90521.2008>. PMID: 19073907.
  5. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis [published online ahead of print, 2020 Apr 26]. *Clin Chim Acta.* 2020; 507:167-173. doi: <https://10.1016/j.cca.2020.04.027>. PMID: 32348783.
  6. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Circ Res.* 2020; doi: <https://10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>. PMID: 32302265.
  7. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Hypertens Res.* 2020; 1-7. doi: <https://10.1038/s41440-020-0455-8>. PMID: 32341442.
  8. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *N Engl J Med.* 2020; 1-8. doi: <https://10.1056/NEJMoa2008975>. PMID: 32356628.
  9. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects Of ARBs And ACEIs On Virus Infection, Inflammatory Status And Clinical Outcomes In COVID-19 Patients With Hypertension: A Single Center Retrospective Study [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Hypertension.* 2020; doi: <https://10.1161/>
  10. 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *JAMA Cardiol.* 2020; e201624. doi: <https://10.1001/jamacardio.2020.1624>. PMID: 32324209.