



**Hospital Alemão Oswaldo Cruz**  
**Instituto de Inovação, Pesquisa e Educação**  
**Centro Internacional de Pesquisa**  
**Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Influência da Utilização de Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II (BRA) e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA) para o tratamento de pacientes com COVID-19**

**São Paulo**  
**Março – 2020**

**Grupo Elaborador – Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador

Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora

Lays Pires Marra – Pesquisadora

Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora

Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora

Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora

**Especialistas médicos**

Amilton Silva Junior

Icaro Boszczowski

Fábio de Cerqueira Lario

**Diretor Executivo de Inovação, Pesquisa e Educação**

Kenneth Nunes Tavares de Almeida

**Diretor Executivo Médico**

Antônio da Silva Bastos Neto

**Diretor do Centro Internacional de Pesquisa**

Álvaro Avezum Junior

Data da demanda: 19/03/2020

Data da entrega: 20/03/2020 (Relatório preliminar)

**Conflitos de Interesse**

O grupo elaborador não tem conflitos a declarar.



## Contexto

No dia 19 de março de 2020 recebemos a demanda de levantar as evidências precoces disponíveis acerca do uso de BRA e iECA por pacientes com COVID – 19. Como o mecanismo de atuação do vírus está relacionado à ECA, avaliaremos tanto a influência de uso cotidiano de BRA e iCEA (hipertensos, doentes cardiovasculares), quanto o emprego destas tecnologias para o tratamento da infecção por COVID-19. Esse relatório visa disponibilizar o todo da evidência disponível no momento, servindo como um instrumento apoiador à prática clínica no Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

## Metodologia

### Desenho de estudo

Revisão sistemática rápida da literatura, na qual as etapas de triagem, seleção, extração e avaliação da qualidade metodológica foram feitas por um revisor apenas, com checagem dos dados por outro revisor.

### Critérios de elegibilidade

Estudos científicos de qualquer natureza (observacionais, randomizados, revisões [sistemáticas ou não]), avaliando resultados de pesquisa relacionados ao novo coronavírus (SARS-COV-2), que estejam em conformidade com a questão de pesquisa formulada. Serão avaliados estudos nos idiomas inglês, português e espanhol. Não há restrição quanto à idade, sexo ou localidade.

Serão excluídos estudos in-vitro, farmacodinâmicos, em animais e revisões com estado da arte da condição, sem necessariamente estarem atrelados à divulgação de informação clínica relevante.

### Fontes de dados

Para responder a estas questões, procuramos por evidências científicas nos sítios das bases de dados primárias (Medline e Embase) e registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov). A intenção é angariar o maior volume de evidências possível em tempo hábil.

## Estratégias de busca

### Bases Primárias

As buscas foram realizadas no dia 20/03/2020. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 1** abaixo.

**Quadro 1: Bases de dados avaliadas, estratégias de busca e resultados**

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	(((("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" [Pharmacological Action] OR "Ramipril"[Mesh] OR "Captopril"[Mesh] OR "Enalapril"[Mesh] OR "Fosinopril"[Mesh] OR "Lisinopril"[Mesh] OR "Quinapril"[Mesh] OR "benazepril" [Supplementary Concept] OR "zofenopril" [Supplementary Concept] OR "Perindopril"[Mesh] OR "trandolapril" [Supplementary Concept] OR "Cilazapril"[Mesh] OR ACE inhibitor* OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors OR ramipril OR captopril OR enalapril OR fosinopril OR lisinopril OR quinapril OR benazepril OR zofenopril OR perindopril OR trandolapril OR cilazapril)) OR ("Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] OR "Angiotensin II Type 2 Receptor Blockers"[Mesh] OR "candesartan" [Supplementary Concept] OR "eprosartan" [Supplementary Concept] OR "eprosartan mesylate dihydrate" [Supplementary Concept] OR "Irbesartan"[Mesh] OR "Telmisartan"[Mesh] OR "Valsartan"[Mesh] OR "Losartan"[Mesh] OR "Olmesartan Medoxomil"[Mesh] OR "olmesartan" [Supplementary Concept] OR "fimasartan" [Supplementary Concept] OR "azilsartan" [Supplementary Concept] OR angiotensin receptor blocker* OR candesartan OR eprosartan OR irbesartan OR telmisartan OR valsartan OR losartan OR Olmesartan OR fimasartan OR azilsartan))) AND ("SARS Virus"[Mesh] OR "Coronavirus"[Mesh] OR novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sars cov 2 OR ncovid)	30
Embase	('dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor' OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors'/exp OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors' OR 'ace inhibitor'/exp OR 'ace inhibitor' OR 'ramipril'/exp OR 'ramipril' OR 'captopril'/exp OR 'captopril' OR 'enalapril'/exp OR 'enalapril' OR 'fosinopril'/exp OR 'fosinopril' OR 'lisinopril'/exp OR 'lisinopril' OR 'quinapril'/exp OR	20

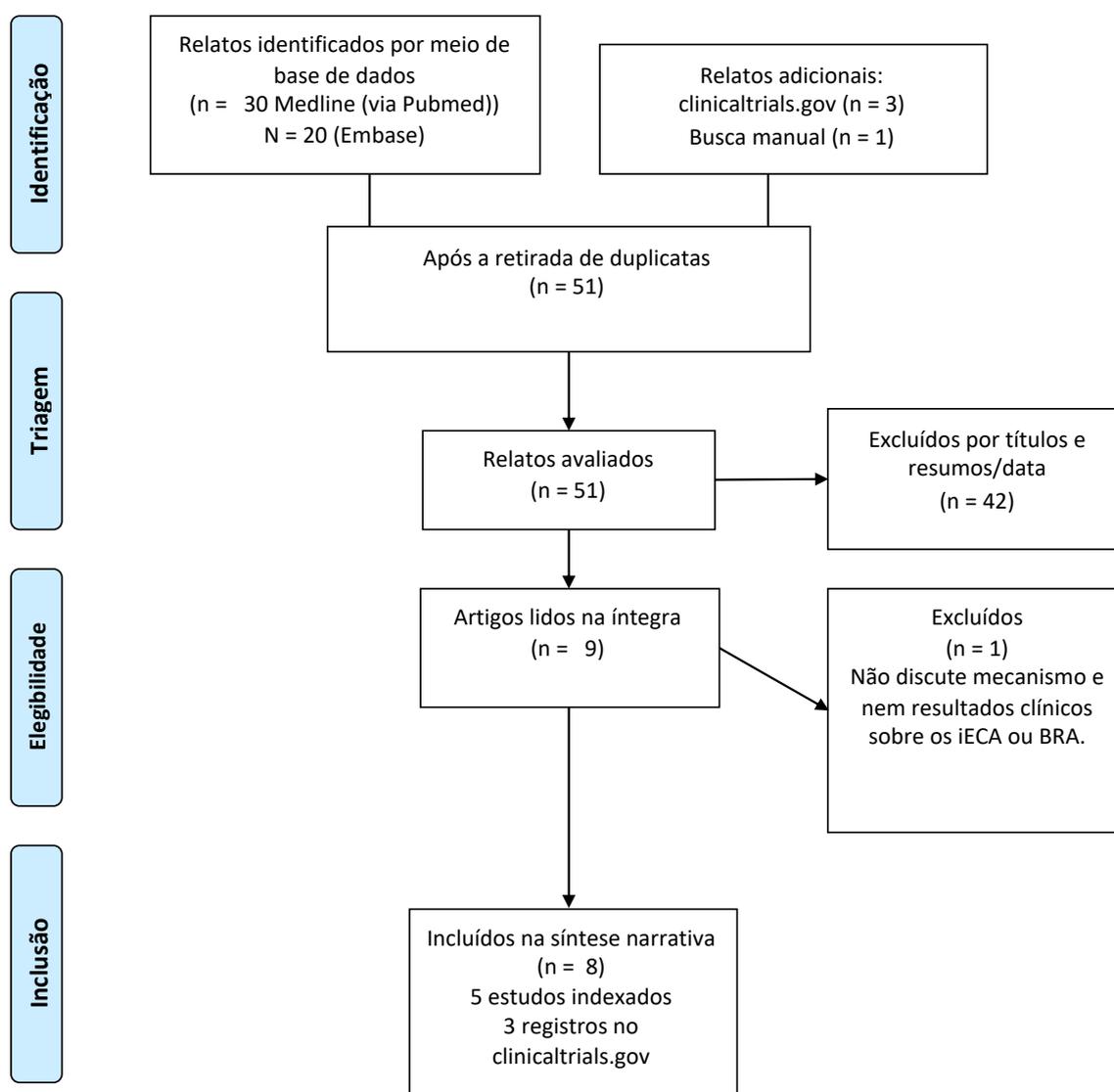
Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
	'quinapril' OR 'benazepril'/exp OR 'benazepril' OR 'zofenopril'/exp OR 'zofenopril' OR 'perindopril'/exp OR 'perindopril' OR 'trandolapril'/exp OR 'trandolapril' OR 'cilazapril'/exp OR 'cilazapril') AND [embase]/lim  OR  ('angiotensin receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin receptor antagonist' OR 'angiotensin receptor blocker'/exp OR 'angiotensin receptor blocker' OR 'angiotensin 1 receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin 1 receptor antagonist' OR 'angiotensin 2 receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin 2 receptor antagonist' OR 'candesartan'/exp OR 'candesartan' OR 'eprosartan'/exp OR 'eprosartan' OR 'irbesartan'/exp OR 'irbesartan' OR 'telmisartan'/exp OR 'telmisartan' OR 'valsartan'/exp OR 'valsartan' OR 'losartan'/exp OR 'losartan' OR 'olmesartan'/exp OR 'olmesartan' OR 'fimasartan'/exp OR 'fimasartan' OR 'azilsartan'/exp OR 'azilsartan') AND [embase]/lim  AND  ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov- 2') AND [embase]/lim	
clinicaltrials	covid-19 OR sars-cov-2 OR sars-cov OR novel coronavirus	144 (três relatos elegíveis)

## Resultados

Por meio das estratégias de busca nas bases Medline (via Pubmed e Embase), 50 referências foram encontradas. Adicionalmente, uma referência foi inserida por meio de busca manual (1) e foram encontrados três registros de ensaios clínicos no clinicaltrials.gov. Após a remoção de duplicatas, 51 referências foram avaliadas por meio da leitura de títulos e resumos. Destas, 42 referências foram excluídas, restando nove a

serem avaliadas pela leitura completa. Após a leitura completa, um título foi excluído (Quadro 2)(2). Sendo assim, oito estudos foram elegíveis, sendo uma série de caso (3), três estudos de opinião (1,4,5), um estudo in vitro (6) e três registros no clinicaltrials.gov.

**Figura 1: Fluxograma PRISMA de seleção e triagem dos estudos elegíveis**



**Quadro 2: Estudo excluído e detalhamento do motivo de exclusão.**

<b>Estudo</b>	<b>Motivo de exclusão</b>
Zumla et al., 2020 (2)	É uma correspondência que cita opções terapêuticas em geral, não especificando discussões sobre mecanismos e nem mesmo falando sobre resultados, sejam eles in vitro ou clínicos.

As evidências elencadas são conflitantes, haja vista a baixa qualidade metodológica/ nível de qualidade da evidência disponível e as suposições contrárias apresentadas pelos estudos. Dentre os estudos avaliados, três (1,5,6) ressaltam o fato de o SARS-CoV2 se ligar aos receptores ECA2 e com isso aumentar a sua capacidade de disseminação e, conseqüentemente, aumento da patogenicidade. Com isso, ressaltaram que pacientes com comorbidades cardiovasculares e/ou em uso de iECA e BRA podem ter maior risco de agravamento com COVID-19.

Por outro lado, os estudos de (3,4), sugerem que pacientes infectados apresentam elevação da concentração de angiotensina II, aumentando a permeabilidade pulmonar e, conseqüentemente, a patogenicidade da COVID-19. Sendo assim, estes dois autores propõem que os iECA e BRA podem ser opções terapêuticas para SARS-CoV2, pois levam a diminuição da concentração de angiotensina II e redução da permeabilidade pulmonar.

Dos estudos avaliados, apenas um apresentou resultados advindos de testes em humanos (3), sendo este uma série de casos com 12 pacientes chineses. Até o momento, não existem estudos avaliando, de forma comparativa, BRA e iECA em pacientes com COVID-19. As características dos estudos avaliados estão exibidas no Quadro 3 a seguir.

Adicionalmente, as sociedades americana, europeia e brasileira de cardiologia (7–9), essa última endossada pelo Ministério da Saúde (10), publicaram cartas de esclarecimento, nas quais ressaltavam a fraca evidência disponível até o momento e recomendavam que qualquer decisão quanto ao abandono das terapias de iECA e BRA era precipitada. As sociedades ainda recomendaram que as melhores práticas de cuidado sejam seguidas, para garantir a eficácia dos tratamentos, até que outros



estudos mais robustos possam provar o verdadeiro efeito do SARS-CoV2 no mecanismo do receptor ECA2, bem como o papel dos iECA e BRAs na patogenia do SARS-CoV2.

Por fim, três registros de ensaios clínicos envolvendo iECAs e terapia com enzima foram encontrados na base [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Quadro 4). Dois registros se propõem a avaliar a losartana versus placebo e um outro pretende avaliar a reposição com enzima conversora de angiotensina-2 recombinante humana associada ao tratamento convencional versus tratamento convencional. Os estudos com fármacos têm a data de publicação para 2021. O estudo que se pretende a avaliar a enzima publicará resultados em abril de 2020.

**Quadro 3: Características e principais resultados dos estudos incluídos**

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
Chen et al., 2020	Estudo in vitro (mecânico)	Não envolve teste em humanos	<p>Este estudo procurou avaliar as particularidades da superfície do vírus SARS-CoV2 e as possíveis estruturas relacionadas à capacidade de transmissão. Para isso, os autores analisaram a sequência genômica do nCoV2019 depositada por Wang et al., 2020.</p> <p>Conforme mencionado pelos autores, uma glicoproteína, chamada Spike, é responsável pela entrada dos vírus nas células hospedeiras. O domínio de ligação ao receptor (DLR) na molécula de Spike liga diretamente os receptores na superfície das células hospedeiras. No caso de SARS-CoV e CoV tipo morcego, o receptor é ECA2. Com isso eles especulam que a ECA2 tenha um papel importante na patogênese de SARS-CoV2.</p> <p>Ao realizar a simulação molecular, os autores obtiveram estrutura ternária para DLR do 2019-nCoV que é essencialmente sobreposta com a de SARS-CoV, exceto por uma variação estrutural observada em um loop. Ou seja, as duas estruturas de ligação celular são muito parecidas.</p> <p>Os resíduos de aminoácidos na interface de ligação DLR / ECA2 desempenham um papel crucial na determinação da afinidade de ligação. Com isso, o nCoV2019 tem uma forte ligação com ECA por meio da glicoproteína Spike.</p> <p>Os autores chamam a atenção para a pouca expressão de ECA nos pulmões, enfatizando que a patogenicidade de nCoV2019 neste órgão pode dever-se a atividade de células específicas, mas não relata quais. Ademais, chamam a atenção para a alta expressão de ECA no intestino e nos rins, ressaltando a necessidade de avaliação das fezes e urina.</p>	Alto (estudo in vitro)

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
Diaz 2020	Carta ao editor	Não envolve teste em humanos	<p>O autor parte da hipótese de que os receptores ECA2 servem como locais de ligação para os virions SARS-CoV-2 nos pulmões. Sendo assim, pacientes que tomam IECA e BRAs podem estar em risco aumentado de resultados graves da doença devido a infecções por SARS-CoV-2. Esse autor exemplifica o seu ponto de vista, se baseando em estudos chineses, os quais mostraram que pacientes com nCoV que apresentavam quadros mais graves tinham hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes entre outras doenças, nas quais os iECA e os BRAs podem ser utilizados.</p> <p>Com isso, o autor postula que como os pacientes tratados com IECA e BRAs terão um número aumentado de receptores ACE2 nos pulmões para a ligação das proteínas S do coronavírus, eles podem estar em risco aumentado de resultados graves da doença devido a infecções por SARS-CoV-2. Adicionalmente o autor recomenda: "Pacientes tratados com IECA e BRAs para doenças cardiovasculares devem evitar multidões, eventos em massa, cruzeiros no oceano, viagens aéreas prolongadas e todas as pessoas com doenças respiratórias durante o atual surto de COVID-19, a fim de reduzir seus riscos de infecção".</p>	Alto (carta ao editor)
Gurwitz 2020	Comentário	Não envolve teste em humanos	<p>Este comentário elabora a ideia de considerar os bloqueadores AT1R como tratamento provisório para infecções por SARS-CoV-2 e propõe uma direção de pesquisa baseada na modelagem de dados de registros clínicos de pacientes para avaliar sua viabilidade.</p> <p>O autor fala que a utilização dos BRAs faz com que haja elevação na concentração de ECA circulante. Ele utiliza de exemplos em ratos e em humanos. Nesse sentido, o autor acrescenta que, ciente de que a ECA é o principal ponto de ligação do SARS-CoV2 com a célula, a sugestão para tratar pacientes com SARS com AT1R antagonistas, para aumentar sua expressão de ACE2, parece contra-intuitiva.</p> <p>O autor explica que o SARS-CoV2 se liga a ECA2 pela proteína Spike e faz com haja redução da atividade de ECA2 e com isso, maior produção de angiotensina. Isso faz com que a haja maior permeabilidade pulmonar aumentando a patogenicidade do vírus. OU seja, para o autor, utilizar oo BRAs faz com que haja o bloqueio da ativação excessiva de AT1R mediada por angiotensina causada pela infecção viral, bem como aumenta a atividade de ECA2, reduzindo assim a produção de angiotensina pela ECA e aumentando a produção do vasodilatador angiotensina 1- 7.</p>	Auto (opinião)

Autor/Ano	Desenho de estudo	População/objetivo	Resultados	Risco de viés
Liu et al., 2020	Série de casos	12 pacientes, oito homens, sete acima dos 60 anos de idade. Esses pacientes vieram do Shenzhen Third People's hospital	<p>Amostras respiratórias dos pacientes, incluindo esfregaços na garganta e líquido broncoalveolar (BALF), foram coletadas e a PCR em tempo real foi usada para confirmar a infecção por 2019-nCoV. Os autores avaliaram potenciais biomarcadores de gravidade da doença.</p> <p>Os autores mediram o nível plasmático de Angiotensina II de pacientes infectados por 2019 nCoV e indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de Angiotensina II de pacientes infectados 2019-nCoV foram significativamente maiores do que os de indivíduos saudáveis. Além disso, o nível de angiotensina II em pacientes com nCoV de 2019 esteve fortemente associado à carga viral e lesão pulmonar, sugerindo que o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina (SRA) em pacientes foi causado pelo 2019-nCoV e drogas inibidoras da enzima de conversão da angiotensina inibidor (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) que equilibram o SRA podem ser utilizados para tratar pacientes infectados com 2019-nCoV.</p>	Alto (Série de casos)
Fang et al., 2020	Correspondência	Não envolve teste em humanos	<p>Este é o principal estudo relacionado à recente discussão sobre o papel da ACE na patologia do COVID-19. É o estudo utilizado pela OMS, para sugerir a interrupção do ibuprofeno.</p> <p>O estudo explica que pacientes com diabetes apresentam maior expressão de ACE2 assim como pacientes hipertensos tratados com com iECA ou BRA. Segundo os autores, como o vírus utiliza a ECA2 para se replicar, ter as comorbidades supracitadas e utilizar iECAS e BRA pode contribuir para a patogenicidade do SARS-CoV2.</p> <p>O estudo sugere que pacientes com doenças cardíacas, hipertensão ou o diabetes, que são tratados com medicamentos que aumentam a ECA2, têm maior risco de infecção grave por COVID-19 e, portanto, devem ser monitorados para medicamentos moduladores da ACE2, como inibidores da ECA ou BRA.</p>	Alto (opinião)

**Quadro 4: Registros de protocolos de ensaios clínicos encontrados no *clinicaltrials.gov*.**

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04312009	Tratamento	<p>Título: <i>Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization</i>            Local de estudo: EUA            Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego            Status: Ainda não recrutando            Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e sintomas respiratórios com necessidade de oxigênio suplementar (n=200)            Intervenção: Losartana            Comparador(es): Placebo            Desfecho primário: Escore SOFA</p>	<p>Registro inicial: 17/03/2020            Início do estudo: 16/003/2020            Avaliação primária: 01/03/2021            Finalização: 01/04/2021</p>	Não
NCT04311177	Tratamento	<p>Título: <i>Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization</i>            Local de estudo: EUA            Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego            Status: Ainda não recrutando            Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (n=478)            Intervenção: Losartana            Comparador(es): Placebo            Desfecho primário: Taxa de admissão hospitalar</p>	<p>Registro inicial: 16/03/2020            Início do estudo: 09/02/2020            Avaliação primária: 01/04/2021            Finalização: 01/04/2021</p>	Não

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04287686	Tratamento	<p>Título: <i>Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19</i></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=24)</p> <p>Intervenção: Enzima conversora de angiotensina-2 recombinante humana + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Evolução temporal da temperatura corpórea e carga viral ao longo de 14 dias</p>	<p>Registro inicial: 27/02/2020</p> <p>Início do estudo: 02/2020</p> <p>Avaliação primária: 04/2020</p> <p>Finalização: 04/2020</p>	Não

## Recomendação

Com base na evidência disponível atualmente, não é possível afirmar que iECA e BRA sejam danosos ou benéficos para pacientes com COVID-19. As sociedades brasileira, europeia e americana de cardiologia recomendam a não suspensão de terapias padrão e a continuidade na adoção das melhores práticas terapêuticas, até que outra evidência, mais robusta, possa dizer o contrário.

## Referências

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet. Respiratory medicine*. England; 2020.
2. A. Z, D.S. H, E.I. A, Z.A. M, M. M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):e35–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004991187>
3. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364–74.
4. D. G. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004374037>
5. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020 Mar;
6. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of



- 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb;
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Infecção pelo Coronavírus 2019 (COVID-19). 2020.
  8. Cardiology ES of. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020.
  9. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
  10. Agência Brasil. Ministério da Saúde desaconselha Ibuprofeno para tratar Covid-19. 2020.