

PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Autores: Neil Mehta, MBBS; Ankur Kalra, MD; Amy S. Nowacki, PhD; *Et al.*

Publicado em: JAMA Cardiology. Published online May 5, 2020.

DOI: 10.1056/NEJMc2005073

Associação do Uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II Com Testagem Positiva para Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19)

Importância: O papel dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina 2 em termos de pandemia de doença por coronavírus 2019 (COVID-19) é fortemente debatido. Existiram recomendações para descontinuação do uso destas medicações, que são essenciais no tratamento de várias doenças crônicas, enquanto, na ausência de evidência clínica, sociedades de profissionais têm advogado a favor do seu uso contínuo.

Objetivo: Estudar a associação entre o uso de IECAs/BRAs com a probabilidade de testagem positiva para a COVID-19 e estudar dados sobre desfechos em pacientes em uso de IECAs/BRAs que testaram positivo com desfechos graves da COVID-19 (ex. hospitalização, admissão em unidade de terapia intensiva e necessidade de ventilação mecânica).

Desenho, configurações e participantes: Estudo de coorte retrospectivo com ponderação do escore de propensão à sobreposição foi conduzido em *Cleveland Clinic Health System* em Ohio e Florida. Todos os pacientes testados para a COVID-19 entre 8 de Março e 12 de Abril de 2020 foram incluídos.

Exposições: História de uso de IECAs ou BRAs no momento da testagem para a COVID-19.

Principais desfechos e medidas: Resultados da testagem para COVID-19 em toda a coorte, número de pacientes necessitando hospitalização, admissões em unidades de terapia intensiva e ventilação mecânica entre aqueles que testaram positivo

Resultados: Um total de 18.472 pacientes testados para COVID-19. A idade média foi 49 (21) anos, 7384 (40%) eram homens e 12.725 (69%) eram brancos. Dos 18.472 pacientes que passaram por testagem de COVID-19, 2285 (12.4%) estavam tomando ou IECAs ou BRAs. Um teste positivo para COVID-19 foi observado em 1735 dos 18.472 (9,4%). Entre pacientes que testaram positivo, 421 (24,3%) foram admitidos no hospital, 161 (9,3%) foi admitido em unidade de terapia intensiva e 111 (6,4%) necessitaram de ventilação mecânica. Sobreposição de placar ponderada não mostrou nenhuma associação significativa com uso de IECA e/ou BRA e testagem positiva para COVID-19 (razão de chances na ponderação do escore de propensão à sobreposição, 0,97; 95% CI, 0,81-1,15).

Conclusões e relevância: Este estudo não encontrou associação entre uso de IECA ou BRA e testagem positiva para COVID-19. Estas informações clínicas encorajam que as diretrizes de sociedades profissionais não descontinuem o uso de IECAs ou BRAs em meio à pandemia de COVID-19. Contudo, futuros estudos em um número maior de pacientes hospitalizados recebendo terapia com IECA e BRA são necessários para determinar a associação com a severidade clínica da COVID-19.

A doença por coronavírus (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 relacionado a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), se tornou uma pandemia desde quando foi primeiramente identificada em Wuhan, China¹. Até o momento, foram reportados aproximadamente 2 milhões de casos e mais de 120.000 mortes (6%) devido à COVID-19 em 211 países no mundo todo². O SARS-CoV-2 se liga ao domínio extracelular da enzima transmembrana conversora da angiotensina 2 (ECA2) para ganhar acesso a célula hospedeira³. Enquanto inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina 2 (BRA) mostraram que podem regular positivamente a expressão de ECA2 em alguns modelos animais,^{4,5} há um número limitado de estudos mostrando resultados variados nos níveis de ECA2 no plasma e não há algum estudo, ao nosso conhecimento, sobre o seu efeito na expressão específica do pulmão de ECA2.⁶ Pacientes com hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares (entre outras condições subjacentes que são comumente tratadas com esses agentes) têm sido reportados como tendo as maiores taxas de mortalidade.⁷ Estas observações levaram a preocupações de que pacientes que estão tomando estas medicações estão em risco aumentado de se tornarem infectados por SARS-CoV-2 e que podem ter os piores desfechos^{8,9}. Contudo, também foi postulado que a regulação positiva de ECA2 pode melhorar desfechos em dano pulmonar induzido por infecção em pacientes com SARS-CoV ou SARS-CoV-2^{10, 11}. Além disso, em relação à infecção por SARS-CoV-2 em certos pacientes de alto risco, a remoção de IECAs ou BRAs pode ser danosa⁶. Muitas sociedades profissionais, diante da ausência de evidências substanciais, recomendaram o uso contínuo destes medicamentos¹².

Nós buscamos esclarecer a potencial associação entre uso de IECA e/ou BRA com a probabilidade de ter teste positivo para SARS-CoV-2 para ajudar a avaliar se o uso destas drogas é associado com aumento da probabilidade de infecção viral, um efeito que pode ocorrer com a regulação positiva da ECA2. Como a cascata de ECA2 é protetora celular e a ligação viral à ECA2 pode regular negativamente a expressão de

ECA2, nós também buscamos determinar se o uso de IECA ou BRA foi associado com diferenças nos desfechos clínicos.

Pontos chave:

Pergunta: Qual a associação entre uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina 2 com testagem positiva para doença do coronavírus 2019 (COVID-19)?

Achados: Neste estudo de coorte, dos 18.472 pacientes, 1.322 (7,2%) estavam tomando IECAs e 982 (5,3%) estavam tomando BRAs. Um resultado positivo para COVID-19 foi observado em 1.735 (9,4%) pacientes testados, e entre todos os pacientes com resultados positivos, 116 (6,7%) estavam tomando IECAs, e 98 (5,6%) estavam tomando BRAs; não houve associação entre uso de IECA/BRA e testagem positiva para COVID-19 (odds ratio da sobreposição do escore de propensão, 0,97; 95% IC, 0,81-1,15)

Significado: Estas informações sugerem que as diretrizes de sociedades profissionais continuem o tratamento atual das condições crônicas com IECA ou BRA durante a pandemia da COVID-19.

MÉTODOS:

Desenho do estudo e supervisão:

Uma análise de coorte retrospectiva de registros observacionais, prospectivos, aprovados de todos os pacientes testados positivos para a COVID-19 de *Cleveland Clinic Health System* de Ohio e Flórida foi realizada. Dados foram extraídos por relatórios automatizados previamente validados¹³ de prontuários eletrônicos (*EPIC Systems Corporation*) e manualmente por um time treinado por estudo de fontes uniformes para as variáveis do estudo. Os dados do estudo foram coletados e administrados usando a ferramenta de captura de dados eletrônicos REDCap^{14, 15} hospedada na clínica de Cleveland. As características basais, comorbidades, medicações, resultados de testes e desfechos clínicos de todos os pacientes foram extraídos dos registros. As exposições de interesse foram uso de IECA ou BRA registrado na lista de medicações do prontuário eletrônico no momento da

testagem para SARS-CoV-2. Devido a potencial diferença de efeitos das duas classes de medicação na expressão de ECA2, exposições a IECAs e BRAs foram avaliadas em separado.

Uma declaração de consentimento informado (oral ou por escrito) dos pacientes nos registros da COVID-19 foi garantido pela equipe de revisão da *Cleveland Clinic Health System*. Este estudo de coorte é reportado em acordo com as guidelines do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*¹⁶.

População do estudo:

A coorte incluiu todos os pacientes testados para COVID-19 entre 8 de março, 2020 a 12 de Abril, 2020. O protocolo de testagem foi modificado durante o curso do estudo graças ao aumento da demanda e limitação das capacidades de testagem. Antes de 18 de março, o critério para testagem era menos rigoroso (viagem recente para área de alto risco, sintomas de doença pulmonar, descrição médica ou história de contato com paciente com COVID-19). Começando em 18 de Março, devido à alta demanda por testes, uma decisão foi feita para priorizar testagem a pacientes que tinham 2 dos 3

sintomas qualificáveis: tosse, dificuldade respiratória, febre (temperatura > 38°C), e pelo menos 1 dos seguintes critérios: maior de 60 anos ou menor de 36 meses de idade, recebendo terapia imunossupressiva para câncer, doença renal terminal e recebendo diálise, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca com redução da fração de ejeção, doença pulmonar, contato com indivíduo com COVID-19, HIV/AIDS, ou transplante de órgão sólido. Depois de 21 de março, diarreia foi adicionada aos 3 sintomas qualificáveis.

A testagem também foi disponibilizada integralmente para trabalhadores da área de saúde com temperatura maior que 38°C e/ou sintomas respiratórios agudos (tosse, falta de ar), e/ou diarreia e aqueles que foram admitidos ao departamento de emergência ou ao hospital.

Dadas as crenças anteriores de que a coinfeção do SARS-CoV-2 com outros vírus respiratórios é rara, um algoritmo de teste de reflexo foi implementado para conservar recursos. Todas as amostras de pacientes foram primeiramente testadas para a presença de influenza A/B e vírus sincicial respiratório, e apenas aqueles negativos para influenza e vírus sincicial

Tabela 1. Características de todos os pacientes testados para SARS-CoV-2 e pacientes que testaram positivo em uso de ACEI e ARB

Característica	Todos os pacientes testados para SARS-CoV-2 (N = 18472)						Pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 (N = 1735)					
	IECA		P Valor	BRA		P Valor	IECA		P Valor	BRA		P Valor
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Total	1322 (7)	17 150 (93)	NA	982 (5)	17 490 (95)	NA	116 (7)	1619 (93)	NA	98 (6)	1637 (94)	NA
Idade, média (DP)	62 (16)	48 (21)	<.001	65 (14)	48 (21)	<.001	63 (15)	53 (19)	<.001	65 (13)	53 (19)	<.001
Homem	699 (53)	6685 (39)	<.001	437 (45)	6947 (40)	.003	67 (58)	792 (49)	.08	58 (59)	801 (49)	.06
Branco	955 (72)	11 770 (69)		665 (68)	12 060 (69)		57 (49)	1038 (65)		59 (60)	1036 (64)	
Negro	284 (22)	3342 (20)	<.001	255 (26)	3371 (19)	<.001	50 (43)	369 (23)	<.001	31 (32)	388 (24)	.15
Outro ^a	81 (6)	1952 (11)		61 (6)	1972 (11)		9 (8)	201 (13)		8 (8)	202 (12)	
IMC, > 30 ^b	613 (54)	4306 (41)	<.001	480 (55)	4439 (41)	<.001	60 (59)	399 (45)	.01	48 (60)	411 (46)	.02
Diabetes	626 (48)	2852 (17)	<.001	484 (50)	2994 (17)	<.001	63 (54)	269 (17)	<.001	48 (50)	284 (18)	<.001
DAC	380 (29)	1799 (11)	<.001	331 (34)	1848 (11)	<.001	24 (21)	137 (9)	<.001	23 (24)	138 (9)	<.001
Hipertensão	1235 (94)	6077 (36)	<.001	939 (96)	6373 (37)	<.001	112 (97)	570 (37)	<.001	90 (93)	592 (38)	<.001
DPOC	301 (23)	1885 (11)	<.001	244 (25)	1942 (11)	<.001	13 (11)	101 (6)	.06	16 (16)	98 (6)	<.001
IC	329 (25)	1550 (9)	<.001	305 (32)	1574 (9)	<.001	16 (14)	130 (8)	.07	19 (20)	127 (8)	<.001

Abreviações: IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; IMC, índice de massa corporal (calculado como peso em kilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado); DAC, doença arterial coronariana; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IC, insuficiência cardíaca; NA, não aplicável; SARS-CoV-2, coronavírus da síndrome aguda respiratória 2.

^aA categoria Outro incluiu asiáticos, Indígenas americanos/Nativos do Alasca, hispânicos, havaianos nativos/outros de ilhas pacíficas, multiraciais, outros ou que preferiram não responder

^bInformação de IMC estava disponível para 11780 pacientes

respiratório foram subsequentemente testados para SARS-CoV-2. Quarenta pacientes foram admitidos ao hospital mais de uma vez e esta análise apenas inclui as admissões mais severas de acordo com o estado da unidade de terapia intensiva (UTI) e necessidade de ventilação mecânica.

Confirmação laboratorial:

Amostras de *swab* nasofaríngeo e orofaríngeo foram coletadas e separadas para testagem por pessoal médico treinado. A infecção pelo SARS-CoV-2 foi confirmada por testagem laboratorial usando o teste de reação de cadeia de polimerase para SARS-CoV-2 do *Centers for Disease Control and Prevention* que foi validado na *Cleveland Clinic Robert J. Tomsich Pathology and Laboratory Medicine Institute*. Este ensaio usou um kit de extração (MagNA Pure; Roche) e instrumento *7500 Dx Real-TimePCR System (Applied Biosystems)*. Entre 8 e 13 de Março, 2020, os testes foram enviados para fora para o *LabCorp* em Burlington na Carolina do Norte. Todos os testes foram autorizados pelo *Food and Drug Administration* em autorização de uso em emergência, em acordo com as diretrizes estabelecidas pelo *Centers for Disease Control and Prevention*.

Resultados do Estudo:

O principal resultado foi um teste laboratorial positivo para a COVID-19. Nós também realizamos uma análise secundária dos desfechos clínicos da COVID-19 entre os pacientes com resultados positivos e incluímos admissão em hospital e admissão a UTI, e ventilação mecânica durante na primeira hospitalização (“*index hospitalization*”).

Análise Estatística:

Todas as estatísticas descritivas foram reportadas como contagens (porcentagens ou médias) ou médias (desvio padrão). Para comparação de variáveis demográficas e comorbidades entre as coortes, testes *t* de amostras independentes foram usados para variáveis numéricas, enquanto testes de χ^2 ou de Fisher foram usados para variáveis categóricas.

Dado que os pacientes com prescrição de IECAs ou BRAs são mais prováveis a ter comorbidades subjacentes, uma ponderação de propensão sobreposta foi realizada para endereçar potenciais confusões. Uma pontuação de propensão para tomar IECAs (BRAs) foi estimada a partir de um modelo de regressão logística multivariável contendo idade do paciente, sexo, presença de hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou doença pulmonar obstrutiva crônica. A distribuição da pontuação de propensão para uso de IECA e BRA é mostrada na Figura E no anexo. A ponderação de propensão sobreposta foi então aplicada, na qual cada peso do paciente é a probabilidade deste paciente ser atribuído ao grupo de medicação oposta¹⁷. O modelo de regressão logística multivariável investigou associações entre o estado medicamentoso e a probabilidade de testagem positiva para a COVID-19, bem como outros desfechos clínicos. Em uma análise separada, pacientes tomando ou IECAs ou BRAs foram combinados em 1 grupo e comparados a pacientes que não usam nenhuma destas duas medicações. O índice de massa corporal estava faltando para aproximadamente um terço dos pacientes; estas informações foram apenas reportadas descritivamente na Tabela 1, mas não incluídas na ponderação de propensão sobreposta.

Todas as análises estatísticas foram realizadas usando SAS versão 9.4 (*SAS Institute*). Valores de *p* foram comparados a 2 com um limiar de significância de 0,05. A análise dos dados começou em abril de 2020.

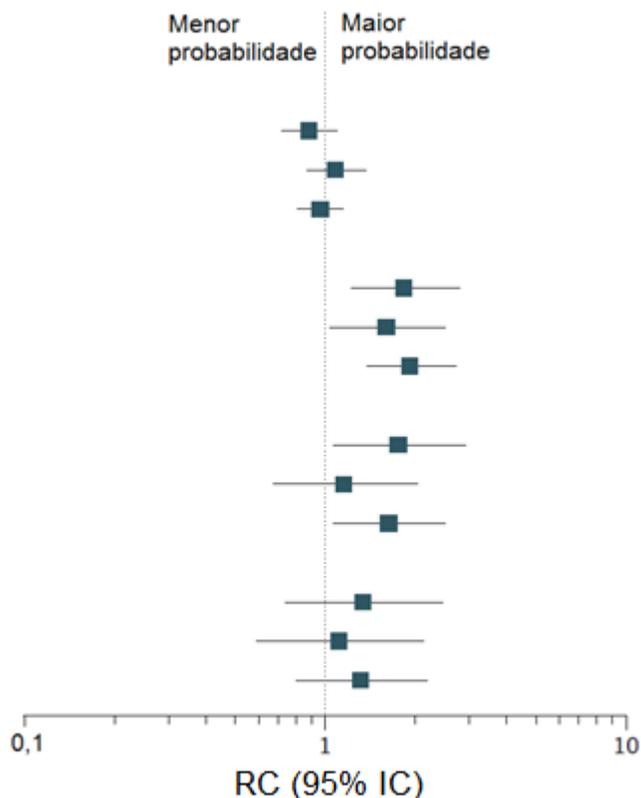
RESULTADOS

O conjunto de dados consistiu em 18.472 pacientes testados para SARS-CoV-2. A idade média (DP-desvio padrão) foi de 49 (21) anos, 7.384 (40%) eram do sexo masculino, e 12.725 (69%) eram brancos. Um resultado positivo para a COVID-19 foi observado em 1.735 pacientes (9,4%). Entre os pacientes com resultados positivos no exame, 421 (24,3%) foram admitidos no hospital, 161 (9,3%) foram admitidos na UTI, e 111 (6,4%) necessitaram de ventilação mecânica. O grupo de pacientes apresentou uma prevalência substancial de comorbidades: hipertensão (7.312 [40%]), diabetes

Figura. Associação do uso de IECA e BRA com o resultado do teste para SARS-CoV-2 (resultado primário) e resultados clínicos secundários: RCs de 95% do IC na análise ponderada do escore de propensão à sobreposição

Resultado	RC (95% IC)
Teste positivo	
IECA vs não IECA	0,89 (0,72-1,10)
BRA vs não BRA	1,09 (0,87-1,37)
IECA/BRA vs não IECA/BRA	0,97 (0,81-1,15)
Admissão hospitalar	
IECA vs não IECA	1,84 (1,22-2,79)
BRA vs não BRA	1,61 (1,04-2,50)
IECA/BRA vs não IECA/BRA	1,93 (1,38-2,71)
Admissão na UTI	
IECA vs não IECA	1,77 (1,07-2,92)
BRA vs não BRA	1,16 (0,67-2,02)
IECA/BRA vs não IECA/BRA	1,64 (1,07-2,51)
Uso de ventilador	
IECA vs não IECA	1,35 (0,74-2,74)
BRA vs não BRA	1,12 (0,59-2,12)
IECA/BRA vs não IECA/BRA	1,32 (0,80-2,18)

IECA indica o inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; UTI, unidade de terapia intensiva; RC, razão de chances; SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave relacionada ao coronavírus 2.



(3.478 [19%]), doença arterial coronariana (2.179 [12%]), doença pulmonar obstrutiva crônica (2.186 [12%]), e insuficiência cardíaca (1.879 [10%]).

Tabela 2. Características ponderadas do escore de propensão à sobreposição e positividade do teste para SARS-CoV-2 entre os grupos em uso de IECA e BRA em todos os pacientes testados para SARS-CoV-2

Característica	Todos os pacientes testados, % ^a					
	IECA		BRA		IECA/BRA	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Contagem (números)	1.322	17.150	982	17.490	2.285	16.187
Idade (anos)	62	62	65	65	62	62
Sexo masculino	51	51	44	44	47	47
Diabetes	45	45	48	48	43	43
DAC	28	28	33	33	29	29
Hipertensão	93	93	95	95	93	93
DPOC	22	22	25	25	23	23
IC	25	25	30	30	26	26
Testou positivo	8,6	9,5	10,0	9,3	9,1	9,4
RC (95% IC)	0,89 (0,72-1,10)		1,09 (0,87-1,37)		0,97 (0,81-1,15)	

Abreviações: IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; DAC, doença arterial coronariana; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IC, insuficiência cardíaca; RC, razão de chances. ^a É relatada, para cada grupo, a média ou a proporção ponderada do escore de propensão à sobreposição.

Positividade do teste de SARS-CoV-2 e uso de IECA e / ou BRA

Entre todos os pacientes testados, 1.322 (7,2%) estavam tomando IECA e 982 (5,3%) estavam tomando BRA. Entre todos os pacientes com resultados positivos no teste SARS-CoV-2, 116 (6,7%) estavam tomando IECA e 98 (5,6%) estavam tomando BRA. Pacientes em uso de IECA ou BRA tiveram mais comorbidades do que aqueles que não tomaram essas medicações (Tabela 1).

Após a ponderação do escore de propensão à sobreposição para IECA e BRA, a taxa de positividade do teste foi de 8,6% nos pacientes que receberam IECA, em comparação com 9,5% nos pacientes que não receberam IECA (razão de chances na ponderação do escore de propensão à sobreposição [RC-razão de chances], 0,89; 95% IC-intervalo de confiança, 0,72 - 1,10). A taxa de positividade do teste foi de 10,0% nos

pacientes em uso de BRA, em comparação com 9,3% em pacientes que não estavam em uso de BRA (RC na ponderação do escore de propensão à sobreposição, 1,09; 95% IC, 0,87-1,37) (Figura e Tabela 2).

Resultados clínicos em pacientes com resultados positivos para SARS-CoV-2

Entre os pacientes com resultados positivos e ponderação pelo escore de propensão à sobreposição, 54% dos que utilizam IECA (vs 39% que não utilizam IECA) foram admitidos no hospital (RC, 1,84; 95% IC, 1,22-2,79); 24% dos que utilizam IECA (vs 15% que não utilizam IECA) foram admitidos em uma UTI (RC, 1,77; 95% IC, 1,07-2,92); e 14% recebendo IECA (vs 11% não recebendo IECA) necessitaram de ventilação mecânica (RC, 1,35; 95% IC, 0,74-2,47). Da mesma forma, entre pacientes com resultados positivos e ponderação pelo escore de propensão à sobreposição, 53% dos que

Tabela 3. Características da ponderação do escore de propensão à sobreposição e positividade do teste para SARS-CoV-2 entre os grupos em uso de IECA e BRA nos pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2

Características	Todos os pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2, % ^a					
	IECA		BRA		IECA/BRA	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Contagem (números)	116	1.619	98	1.637	212	1.523
Idade (anos)	63	63	64	64	63	63
Sexo masculino	57	57	58	58	55	55
Diabetes	51	51	48	48	46	46
DAC	21	21	23	23	22	22
Hipertensão	97	97	92	92	93	93
DPOC	12	12	16	16	14	14
IC	15	15	19	19	17	17
Admitido no hospital	54	39	53	41	53	36
RC (95% IC)	1,84 (1,22-2,79)		1,61 (1,04-2,50)		1,93 (1,38-2,71)	
Internado na UTI	24	15	20	18	22	15
RC (95% IC)	1,77 (1,07-2,92)		1,16 (0,67-2,02)		1,64 (1,07-2,51)	
Uso de ventilador	14	11	14	12	14	11
RC (95% IC)	1,35 (0,74-2,47)		1,12 (0,59-2,12)		1,32 (0,80-2,18)	

Abreviações: IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina II; DAC, doença arterial coronariana; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IC, insuficiência cardíaca; UTI, unidade de tratamento intensivo; RC, razão de chances; SARS-CoV-2, síndrome respiratória aguda grave relacionada ao coronavírus 2. ^a É relatada, para cada grupo, a média ou a proporção ponderada do escore de propensão à sobreposição.

utilizam BRA (vs 41% que não utilizam BRA) foram admitidos no hospital (RC, 1,61; 95% IC, 1,04-2,50); 20% dos que utilizam BRA (vs 18% que não utilizam BRA) foram admitidos em uma UTI (RC, 1,16; 95% IC, 0,67- 2,02); e 14% dos que utilizam BRA (vs 12% que não utilizam BRA) necessitaram de ventilação mecânica (RC, 1,12; 95% IC, 0,59-2,12) (Tabela 3). Quando os pacientes que tomam IECA ou BRA foram combinados em um grupo e ponderou-se o escore de propensão à sobreposição em pacientes que não tomavam nenhum dos dois medicamentos, os resultados foram semelhantes (Figura, Tabela 2 e Tabela 3).

Mortes

Entre 1.705 pacientes com SARS-CoV-2 e com *status* de óbito disponível, ocorreram 42 óbitos (2,5%). Oito de 211 pacientes (3,8%) estavam na coorte IECA ou BRA e 34 de 1494 (2,1%) estavam na coorte não IECA ou não BRA.

DISCUSSÃO

Nesta coorte de 18.472 pacientes que se submeteram ao teste da COVID-19, 2.285 (12,4%) estavam tomando IECA ou BRA. Utilizar um IECA ou um BRA não foi associado a um aumento na probabilidade de testar positivo para a infecção por SARS-CoV-2 (Figura). Embora as análises não ajustadas tenham sugerido que a utilização de IECA ou BRA esteja associada a piores resultados clínicos, conforme definido pela necessidade de internação hospitalar, internação na UTI ou ventilação mecânica, deve-se observar que esses medicamentos são frequentemente usados no tratamento de pacientes com doenças crônicas subjacentes. Assim, usamos a ponderação do escore de propensão à sobreposição para ajustar as variáveis de confusão subjacentes. A análise ponderada do escore de propensão à sobreposição mostrou uma maior probabilidade de internação hospitalar entre pacientes com resultados positivos nos testes que estavam tomando IECA ou BRA. Houve uma maior probabilidade de admissão na UTI entre os pacientes com resultados positivos nos testes que estavam tomando IECA, mas nenhuma diferença foi observada entre aqueles que tomavam BRA. Não houve diferença em nenhum dos

grupos em relação à necessidade de ventilação mecânica durante a primeira hospitalização (*"index hospitalization"*) (Tabela 3). No entanto, os dados referentes aos resultados clínicos e medidas da gravidade da COVID-19 com IECA e BRA devem ser interpretados com cautela e considerados apenas geradores de hipóteses, devido em parte ao pequeno tamanho da amostra e à maior amplitude dos intervalos de confiança, além das limitações do estudo discutido abaixo.

O debate atual sobre IECA / BRA e SARS-CoV-2 baseia-se na preocupação de que esses agentes possam regular positivamente a expressão da ECA2. Como o SARS-CoV-2 entra no epitélio respiratório ligando sua proteína da espícula viral ao domínio extracelular da estrutura transmembrana do receptor da ECA2, esses agentes podem aumentar potencialmente o risco de infecção e piores resultados. No entanto, a ECA2 converte a angiotensina II, que promove vasoconstrição, inflamação e fibrose, em angiotensina - (1-7), que podem potencialmente proteger o pulmão de lesões agudas. Atualmente, não há evidências convincentes de que os IECA / BRA tenham efeitos no receptor transmembrana da ECA2 em humanos que predisponem à infecção a COVID-19.⁶

Enquanto o efeito dos IECA / BRA na infecção por SARS-CoV-2 em nível molecular está sendo debatido, a quantidade limitada de evidências clínicas disponíveis foi adicionada à controvérsia. Em um estudo retrospectivo de 187 em pacientes com a COVID-19, o uso prévio IECA ou BRA (em 19 pacientes) foi associado a níveis elevados de troponina, os quais foram indiretamente associados a piores resultados clínicos.¹⁸ No entanto, em um estudo com pacientes idosos com hipertensão e com a COVID-19, aqueles que tomaram BRA (10 pacientes) tiveram melhores resultados em comparação com aqueles que estavam tomando outros anti-hipertensivos.¹⁹

Em animais, os IECA e BRA têm efeitos diferentes na atividade da ECA2 na membrana do coração.⁵ Seria interessante analisar diferenças nos resultados clínicos

entre os pacientes que tomam IECA e BRA em estudos futuros com conjuntos de dados maiores.

Limitações

Em qualquer estudo observacional, existe o risco das variáveis de confusão. Para tentar superar essa limitação, realizamos uma análise ponderada do escore de propensão à sobreposição. Apesar do tamanho robusto da amostra inicial, houve poucas ocorrências nos usuários de IECA ou BRA. Como esses dados refletem os resultados dos testes no início do curso da pandemia, será interessante repetir essas análises com conjuntos de dados maiores e, posteriormente, no curso da pandemia. Os dados analisados incluíram informações sobre pacientes que receberam IECA ou BRA no momento do teste, mas não incluíram informações sobre a duração do uso de IECA ou BRA antes ou depois do teste. Assim, não conseguimos abordar o efeito da duração do uso desses agentes ou os efeitos da abstinência após a infecção, por exemplo, no momento da hospitalização. Os dados refletiram a lista de medicamentos no prontuário eletrônico, a qual pode ter imprecisões devido a não adesão a medicamentos nos grupos IECA ou BRA e viés de não averiguação de pacientes no grupo controle que usaram IECA ou BRA e que não foram registrados. Em nossas análises secundárias, a admissão hospitalar provavelmente foi baseada em critérios mais subjetivos do que a admissão na UTI ou ventilação mecânica. Pode ter havido um limiar mais baixo na admissão de pacientes em uso de IECA ou BRA ou com doenças subjacentes associadas a esses medicamentos. A maioria da população estudada era branca, o que limita a generalização dos resultados, pois há relatos de diferenças na expressão da ECA2 entre as várias raças / etnias.²⁰ Isso deve ser considerado antes da extrapolação dos resultados para outros grupos étnicos. É possível que alguns pacientes que testaram positivo possam ter sido subsequentemente admitidos em um hospital fora de nosso sistema de saúde e, portanto, tenham perdido o acompanhamento. Pode-se, razoavelmente, esperar que esses pacientes não apresentassem um viés no estudo, porque tomar IECA /

BRA não influenciaria o local onde uma pessoa é admitida.

CONCLUSÕES

Neste estudo das associações do uso de IECA e BRA com a positividade do teste para a COVID-19, a frequência de resultados positivos não foi significativamente diferente nos pacientes que tomaram IECA ou BRA no momento do teste. Os IECA e BRA são medicamentos importantes no tratamento da doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, diabetes e hipertensão. Como pode haver um risco ao retirar esses agentes, nosso estudo não mostra uma suscetibilidade significativamente maior em relação à positividade do teste, e apoia as recomendações de várias associações profissionais¹² que recomendaram a continuação dessas medicações. Os resultados das análises secundárias da associação do uso de IECA ou BRA e marcadores de gravidade da doença clínica, incluindo internação hospitalar, internação em UTI ou necessidade de ventilação mecânica, exigem replicação e reanálise em maior número de pacientes, posteriormente no curso da atual pandemia da COVID-19.

INFORMAÇÕES DO ARTIGO

IECAto para publicação: abril 18, 2020.

Publicado online: Maio 5, 2020.
doi:10.1001/jamacardio.2020.1855

Afiliações dos autores: *Department of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Mehta, Anjewierden, Han, Young); Heart, Vascular and Thoracic Institute, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Kalra, Bhat, Carmona-Rubio, Jacob, Young, Chung); Section of Cardiovascular Research, Heart, Vascular and Thoracic Department, Cleveland Clinic Akron General, Akron, Ohio (Kalra); Lerner Research Institute, Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Nowacki, Milinovich); Pathology and Laboratory Medicine Institute,*

Department of Laboratory Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Procop, Harrington); Heart, Vascular and Thoracic Institute, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Svensson); Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Jehi); Lerner Research Institute, Department of Cardiovascular and Metabolic Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Chung).

Contribuições autorais: Drs. Mehta e Kalra tiveram acesso a todos os dados do estudo e se responsabilizam pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados.

Conceito e design: Mehta, Kalra, Nowacki, Bhat, Carmona-Rubio, Jacob, Milinovich, Svensson, Young, Chung.

Aquisição, análise ou interpretação de dados: Mehta, Kalra, Nowacki, Anjewierden, Han, Bhat, Carmona-Rubio, Procop, Harrington, Milinovich, Jehi, Chung.

Redação do manuscrito: Mehta, Kalra, Nowacki, Anjewierden, Han, Bhat, Carmona-Rubio, Procop, Milinovich, Chung.

Revisão crítica do manuscrito para conteúdo intelectual importante: Mehta, Kalra, Nowacki, Anjewierden, Han, Bhat, Carmona-Rubio, Jacob, Harrington, Milinovich, Svensson, Jehi, Young, Chung.

Análise estatística: Mehta, Kalra, Nowacki, Anjewierden, Han, Milinovich.

Financiamento obtido: Jehi, Young.

Suporte administrativo, técnico ou material: Mehta, Bhat, Procop, Harrington, Milinovich, Jehi, Young.

Supervisão: Kalra, Svensson, Young, Chung.

Conflito de interesses: Dr. Milinovich relata *royalties* pelo uso do *REDCap* da *nPhase* durante a condução do estudo e concessões da Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis, Otsuka e Institutos Nacionais de Saúde fora do trabalho enviado. Nenhuma outra declaração foi relatada.

Financiamento/Suporte: Este estudo recebeu apoio da *Cleveland Clinic Lerner Research* (conta de operação) e do *National Institutes of Health/National Center for Advancing Translational Sciences* (concessão UL1TR002548).

Papel do Financiador / Patrocinador: Os financiadores não tiveram nenhum papel no planejamento e na condução do estudo; coleta, gerenciamento, análise e interpretação dos dados; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e decisão de submeter o manuscrito para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* Published online February 19, 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1
3. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426(6965):450-454. doi:10.1038/nature02145
4. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension.* 2004;43(5):970-976. doi:10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a
5. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
6. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382 (17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMsr2005760
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019

(COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648

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. Sommerstein R. Re: Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. BMJ. Published online February 28, 2020. doi:10.1136/bmj.m810

10. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005;11(8):875-879. doi:10.1038/nm1267

11. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. Published online March 4, 2020. doi:10.1002/ddr.21656

12. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. JAMA Cardiol. Published online April 3, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282

13. Milinovich A, Kattan MW. Extracting and utilizing electronic health data from Epic for research. Ann Transl Med. 2018;6(3):42-42. doi:10.21037/atm.2018.01.13

14. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap): a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics

support. J Biomed Inform. 2009;42(2):377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010

15. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al; REDCap Consortium. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. J Biomed Inform. 2019;95:103208. doi:10.1016/j.jbi.2019.103208

16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med. 2007;147(8):573-577. doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010

17. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing extreme propensity scores via the overlap weights. Am J Epidemiol. 2019;188(1):250-257. 18. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017

19. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. Preprint. Posted online March 27, 2020. MedRxiv. doi:10.1101/2020.03.20.20039586

20. Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV2 receptor ACE2 gene expression. and regulation. Preprint. Posted online March 12, 2020. Preprints. Association of Use of IECa and BRA With Testing Positive for COVID-19 Original Investigation Research jamacardiology.

Traduzido por¹: Paola Bernardi da Silva e Rodrigo Ribas Azzolini

Revisado por¹: Brenda M. Rocha, Christyan H.T. Takahashi, Giovanna D. Escarante

Supervisão²: Dra. Ana Paula Carneiro Brandalize

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.