

Fundamentação Científica

da Posição da Sociedade Portuguesa de Cardiologia sobre a utilização de IECA e ARA II no contexto da pandemia do COVID-19

16 de Março

No contexto da actual pandemia, a segurança dos IECA e ARA II foi questionada em dois artigos de opinião, tendo os autores sugerido que os doentes sob tratamento com estes fármacos poderiam estar sujeitos a uma evolução mais grave da doença, em caso de infecção pelo coronavírus^{1,2}.

Na origem destas preocupações há razões teóricas legítimas apoiadas em dados epidemiológicos; no conhecimento disponível dos mecanismos patogénicos da infecção pelos coronavírus; na resposta inflamatória do hospedeiro às infecções e das complexas vias de sinalização envolvidas; e no mecanismo de acção dos IECA e ARA II.

Algumas das extrapolações publicadas baseiam-se em resultados de estudos que mostraram, entre os doentes com o COVID-19, ser a prevalência de hipertensão (HTA) mais elevada nos que desenvolveram doença grave, incluindo ARDS e morte, do que nos que tiveram uma evolução mais favorável^{3,4}.

Porém, à excepção de um estudo com 191 casos⁵, não foram feitas análises ajustadas dos resultados, razão por que os estudos não permitem, com segurança, associar o pior prognóstico dos doentes à presença de HTA, cuja prevalência variou entre 23,7% e 58%³⁻⁵.

Apesar de o tratamento anti-hipertensivo prévio não ter sido avaliado em qualquer dos estudos em causa³⁻⁵, os autores procuraram estabelecer uma relação de causalidade entre a terapêutica anti-hipertensiva e o pior prognóstico observado nos hipertensos infectados pelo COVID-19.

Dado os bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) - IECA e ARA II serem dos fármacos mais utilizados no tratamento da HTA, admitiram aqueles autores que estes fármacos poderiam ter tido um efeito facilitador da invasão viral e das suas complicações¹, notavelmente a ARDS⁶.

Não foi considerada a hipótese alternativa de a hiperactividade do SRAA, presente nos hipertensos e agravada pelo SARS-CoV, ser um dos determinantes major da amplificação do processo inflamatório desencadeado pelo hospedeiro em resposta à invasão viral.

Acontece que na China, onde 37% da população entre os 37 e os 75 anos é hipertensa e 44% das mortes são atribuídas às doenças cardiovasculares, apenas 23% dos hipertensos estão sob tratamento anti-hipertensivo⁷. Como a taxa de prescrição dos ARAII /IECA na China é inferior a 7.5%⁷ e porque a associação das duas classes não está recomendada, dos mais de 250 milhões de hipertensos existentes, menos de 4,5 milhões estarão em tratamento com um ARA II ou IECA⁷. Desta forma, pela força dos números, não é possível estabelecer-se uma relação de causalidade entre o pior prognóstico observado nos hipertensos com infecção pelo COVID-19 e o tratamento com ARA II ou IECA.

No centro desta discussão está a ECA2, uma enzima com elevada expressão nos rins, endotélio, coração e pulmões^{8,9}, que foi identificada como sendo o receptor funcional para os coronavírus - incluindo o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 - entrarem nas células do hospedeiro e iniciarem a replicação viral^{10,11}.

A ECA2 é um homólogo da ECA que tem uma função modeladora do SRAA. Ela é responsável pela clivagem da angiotensina II (AT II) em AT 1-7, uma angiotensina vasodilatadora, com actividade anti-oxidante e anti-inflamatória. Desta forma, a ECA2 ocupa um lugar central na contra-regulação do SRAA porque reduz a AT II disponível, diminuindo os seus efeitos biológicos¹²⁻¹⁵.

Os autores dos artigos em questão admitiram que os IECA e ARA II, ao aumentarem a expressão da ECA2, seriam facilitadores da infecção pelo COVID-19.

Esta opinião é suportada por estudos no enfarte do miocárdio (EM) experimental em modelos animais (ratos) cujos resultados mostraram que o bloqueio dos receptores AT1 da AT II aumenta a expressão da ECA2 no coração¹⁶, que os IECA atenuam a diminuição da expressão da ECA2 na fase tardia do EM¹⁷ e que os IECA e ARA II podem aumentar a expressão e a actividade da ECA2 no coração¹⁸

Mas a evidência nos humanos é diferente, porquanto nos poucos estudos disponíveis não se observaram variações nos níveis circulantes da ECA2 com os IECA ou com os ARA II^{19,20}.

Além de não ser possível excluir que a *upregulation* da ECA2, em alternativa, possa ocorrer no pulmão, também se desconhece a existência de correlação entre os níveis plasmáticos e os níveis tecidulares da ECA2. Tão pouco se pode infirmar que, mesmo na eventualidade dos IECA e ARAII aumentarem a expressão da ECA2 – o receptor funcional do SARS-CoV - a entrada do coronavírus nas células seria facilitada e se isso contribuiria para a expressão mais grave da infecção.

Mas há uma outra face dos efeitos da ECA2.

Na patogenia da infecção pelo SARS-CoV, a ECA2 confere protecção contra a agressão pulmonar e previne o desenvolvimento de ARDS através da inibição de MAPKs e das vias de sinalização do NF-κB^{21,22}.

O SARS-CoV, diferentemente de outros coronavírus, torna-se altamente letal porque reprime a expressão da ECA2 (*downregulation*) e desregula esta via de protecção pulmonar²³.

Diversos estudos sugerem que a menor expressão da ECA2 confere desvantagens nos indivíduos infectados pelo SARS-CoV.

O gene da ECA2 é *sex-linked* porque está localizado no cromossoma X, significando que as mulheres expressam o receptor em níveis mais elevados que os homens²⁴. Porém, os recentes estudos epidemiológicos realizados na China mostraram uma prevalência claramente superior de homens, e não de mulheres, entre os casos fatais ou de maior gravidade, em particular nos que tinham mais de 60 anos ou que tinham diabetes tipo 2 ou HTA²⁵⁻²⁸.

Também o sexo masculino se associou, mais frequentemente, a inflamação sistémica ou tempestade de citocinas, apesar de a expressão da ECA2 ser inferior à das mulheres²⁹⁻³¹, ou por causa disso.

Também nos casos mais graves, muitos tecidos vitais, incluindo aqueles com baixa expressão de ECA2, foram gravemente lesados pela infecção pelo SARS-CoV³².

Como interpretar estes resultados?

A menor expressão da ECA2 determina níveis de ATII mais elevados que são determinantes da amplificação da resposta inflamatória e agravamento da lesão pulmonar através da produção de espécies reactivas de oxigénio³³; expressão de moléculas de adesão, factores de crescimento, citocinas inflamatórias e aumento da permeabilidade vascular³⁴; recrutamento dos leucócitos^{35,36}; e activação do NF-kB, uma família de factores de transcrição nuclear que regulam a expressão de genes pró-inflamatórios³⁷⁻⁴⁰ que são determinantes da expressão mais grave da lesão pulmonar e da evolução para ARDS⁴¹⁻⁴³.

O conhecimento destes mecanismos patogénicos é um contributo importante numa tentativa de explicar a redução da mortalidade e morbilidade observadas em doentes com pneumonias e ARDS tratados com IECA e ARA II⁴⁴⁻⁴⁹, e o potencial benefício da sua utilização em indivíduos com infecção pelo SARS-CoV⁵⁰⁻⁵¹, que precisa de ser provado em estudos, designadamente de caso-controlo, que poderiam ser feitos durante a presente pandemia.

Em conclusão, se bem que não se possa excluir a existência de relação entre HTA e aumento da morbilidade e mortalidade nos doentes chineses infectados pelo coronavírus, o facto de, nos estudos epidemiológicos, a análise dos resultados não ter sido ajustada aos vários confundidores, suscita dúvidas legítimas; a possibilidade desta relação ser mediada pelo tratamento com IECA e ARA II não é actualmente sustentável, devida à muito baixa taxa de prescrição destas classes no tratamento da HTA na China; não é, de todo, razoável excluir-se a possibilidade de a hiperactividade do SRAA, determinada pela existência de HTA e pela diminuição da expressão da ECA2 causada pelo coronavírus, serem factores determinantes da evolução mais grave e do risco de ARDS nos hipertensos; a maior expressão da ECA2 associa-se a melhor prognóstico na infeção pelo COVID-19; resultados de estudos de pequena dimensão e número, sugerem um potencial benefício dos IECA e ARA II na modulação da resposta inflamatória em infeções pulmonares graves; o conhecimento das vias de sinalização do SRAA e do seu papel regulador da resposta inflamatória do hospedeiro sugerem um efeito benéfico potencial dos ARA II que, naturalmente, precisa de ser provado.

A evidência disponível, se não permite recomendar a utilização de ARA II, também não avaliza a sua substituição. Deveremos esperar por estudos que venham a surgir no futuro próximo para suportar as nossas decisões, dada a importância e gravidade do assunto em questão.

Entretanto, estamos alinhados com a posição da Sociedade Europeia de Cardiologia que recomenda que os médicos e doentes devam continuar o tratamento com a terapêutica anti-hipertensiva habitual porque não há evidência clínica ou científica para sugerir que o tratamento com IECA ou ARA II deva ser interrompido devido à infecção pelo COVID-19⁵².

Em nome do Grupo de Estudo de Risco Cardiovascular

António Pedro Machado

Carlos Rabaçal

Bibliografia

1. Lancet Respir Med 2020 Published Online March 11, 2020, <https://doi.org/10.1016/PII>.
2. BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>, Published 28 February 2020.
3. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> (2020).
4. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020; published online Feb 19. DOI:10.1111/all.14238.
5. Guan, W. J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, doi:10.1056/NEJMoa2002032 (2020).
6. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 11:875–879.
7. Bai G, Bennet C, Wang J, Anderson GF. Access to Antihypertensive Drugs in China. Circulation. 2018;138:1777–1779. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033360
8. M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas et al., “A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9,” Circulation Research, vol. 87, no. 5, pp. E1–E9, 2000.
9. S. R. Tipnis, N. M. Hooper, R. Hyde, E. Karran, G. Christie, and A. J. Turner, “A human homolog of angiotensin converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase,” The Journal of Biological Chemistry, vol. 275, no. 43, pp. 33238–33243, 2000.
10. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vaso peptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol. Sci. 25, 291–294 (2004)
11. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med.2005; 11:875–879.
12. C. M. Ferrario, A. J. Trask, and J. A. Jessup, “Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1–7) in regulation of cardiovascular function,” American Journal of Physiology, vol. 289, no. 6, pp. H2281–H2290, 2005.
13. Tikellis C and Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) Is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. International Journal of Peptides. Volume 2012, Article ID 25629 doi:10.1155/2012/256294.
14. Crackower, M. A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. Nature.2002; 417:822–828, doi:10.1038/nature00786 (2002).
15. Boehm, M. & Nabel, E. G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 — A New Cardiac Regulator. New England Journal of Medicine. 2002;347:1795–1797,doi:10.1056/NEJMcibr022472 (2002).

16. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, and Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43:970–976
17. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, Roman M, Ramirez C, Copaja M, Diaz-Araya M, Castro P, and Lavandero S. Enalapril Attenuates Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Late Phase of Ventricular Dysfunction in Myocardial Infarcted Rat. *Hypertension*. 2006;48:572–578
18. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005; 111:2605–2610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
19. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM (2018) Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS ONE* 13(6): e0198144. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198144>
20. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodeling. *Europace* (2017) 19, 1280–1287. doi:10.1093/europace/euw246
21. Li, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 prevents lipopolysaccharide-induced rat acute lung injury via suppressing the ERK1/2 and NF-κB signaling pathways. *Sci. Rep.* 6, 27911; doi: 10.1038/srep27911 (2016).
22. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436:112–116.
23. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 11:875–879.
24. Fernandes-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermudez AB, Kortajarena M, Larrinaga G, Martinez-Lage P, Echevarria E, Gil J. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol. Sex Diff.* 2017 8:5 DOI 10.1186/s13293-017-0128-8

25. Wang, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, doi:10.1001/jama.2020.1585 (2020).
26. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5 (2020).
27. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (London, England), doi:10.1016/s0140-6736(20)30211-7 (2020).

28. Guan, W. J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, doi:10.1056/NEJMoa2002032 (2020).
29. Wan, S. et al. (medRxiv, 2020).
30. Diao, B. et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv, 2020.2002.2018.20024364,
31. Cytokine response aggravating lung injury. ChinaXiv (2020).
32. Chai, X. et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection bioRxiv, 2020.2002.2003.931766, doi:10.1101/2020.02.03.931766 (2020).
33. Dikalov SI and Nazarewicz RR. Angiotensin II-Induced production of mitochondrial reactive oxygen species: potential mechanisms and relevance for cardiovascular disease. *Antioxid. Redox Signal.* 19, 1085–1094.
34. Bodor, C. et al. Angiotensin II increases the permeability and PV-1 expression of endothelial cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 302, C267–C276 (2012).
35. Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, et al. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science* 2009; 325:612-6.
36. Elferink JG, de Koster BM. The stimulation of human neutrophil migration by angiotensin II: its dependence on Ca²⁺ and the involvement of cyclic GMP. *Br J Pharmacol* 1997; 121:643 –8.
37. Wolf G, Wenz UI, Burns KD, Harris RC, Stahl RAK, and Thaiss F. Angiotensin II activates nuclear transcription factor- κ B through AT1 and AT2 receptors. *Kidney International*, Vol. 61 (2002), pp. 1986–1995.
38. Kranzhofer R, Browatzki M, Schmidt J, Kubler W. Angiotensin II activates the proinflammatory transcription factor nuclear factor- κ B in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:826–8.
39. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010;2:247–257.
40. Liu T, Zhang L, Joo D and Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2017) 2, e17023; doi:10.1038/sigtrans.2017.23
41. Schwartz MD, Moore EE, Ernest E, Moore FA, Frederick A, Shenkar R, Moine P, Haenel JB, , Abraham E. Nuclear factor- κ B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1285-1292.
42. Blackwell TS, Christman JW. The role of nuclear factor- κ B in cytokine gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997 Jul; 17(1):3-9.
43. Wright, J.G., Christman, J.W. The Role of Nuclear Factor Kappa B in the Pathogenesis of Pulmonary Diseases: Implications for Therapy. *Am J Respir Med* 2, 211–219 (2003).
44. Nahmod KA, Nahmod VE, Szvalb AD. Potential mechanisms of AT1 receptor blockers on reducing pneumonia-related mortality. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr;56(8):1193-4. doi: 10.1093/cid/cit007.
45. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, and White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Bayl Univ Med Cent.* 2018;31(4):419–423.
46. Kim J, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim JJ et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective

Case Control Study. Korean J Crit Care Med 2017 May 32(2):154-163 / <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00976>

47. Hernandez-Presa M, Bustos C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95:1532–9.
48. Fernandez-Castelo S, Arzt ES, Pesce A, et al. Angiotensin II regulates interferon-gamma production. *J Interferon Res* 1987; 7:261 –8.
49. Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, Restrepo MI, Cornell JE, Anzueto A, Pugh JA. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J*. 2008 Mar;31(3):611-7. Epub 2007 Oct 24.
50. Raiden S, Pereyra Y, Nahmod V, et al. Losartan, a selective inhibitor of subtype AT1 receptors for angiotensin II, inhibits neutrophil recruitment in the lung triggered by fMLP. *J Leukoc Biol* 2000; 68:700 –6.
51. Raiden S, Nahmod KA, Nahmod VE, et al. Nonpeptide antagonists of AT1 receptor for angiotensin II delay the onset of acute respiratory distress syndrome. *J Pharmacol Exp Therap* 2002; 303:45 –51.
52. Council on Hypertension of the European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. ESC. 13 Mar 2020.